

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-82-93

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ И ФУНКЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У РЕЦИПИЕНТОВ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

О.Н. Ветчинникова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить влияние вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у пациентов-кандидатов, ожидающих трансплантацию почки, на функцию околощитовидных желез реципиентов в течение первого послеоперационного года. **Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены 210 пациентов (103 женщины, 107 мужчин, возраст 45 ± 9 лет) с хронической болезнью почек 5–5 (Д) ст., перенесших трансплантацию трупной почки. Биохимическое исследование до трансплантации почки и в послеоперационном периоде через 3 и 12 мес. включало определение сывороточных концентраций паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы, альбумина и креатинина стандартными методиками. Концентрации ПТГ крови 130–595 пг/мл и ≤ 130 пг/мл были приняты за целевой уровень соответственно в пред- и посттрансплантационном периоде. **Результаты.** ГПТ имели 56 (1-я группа), целевой уровень ПТГ крови – 154 (2-я группа) кандидата на трансплантацию почки. ПТГ крови составил соответственно 897 (722; 1136) и 301 (229; 411) пг/мл, $p < 0,001$. Через 3 мес. после трансплантации почки ПТГ крови снизился у всех реципиентов: в 1-й группе на 595 (420; 812), во 2-й – на 148 (77; 230) пг/мл, $p < 0,001$, и составил соответственно 254 (180; 455) и 150 (118; 212) пг/мл, $p < 0,001$; целевой уровень определялся соответственно у 10,7 и 42,2% реципиентов, $p < 0,001$. Через 12 мес. ПТГ крови составил в 1-й группе 171 (94; 239) пг/мл, во 2-й – 112 (90; 135) пг/мл, $p = 0,004$, целевой уровень определялся соответственно у 48,2 и 73,4% реципиентов, $p < 0,001$. Функция почечного трансплантата была идентичной в обеих группах реципиентов: острый канальцевый некроз у 41,1 и 54,5%, через 3 мес. медиана скорости клубочковой фильтрации 60 и 65 мл/мин (н. д.), через 12 мес. – 56 и 54 мл/мин (н. д.). Посттрансплантационный ПТГ крови находился в прямой корреляционной зависимости от предоперационного в обеих группах и в обратной – с функцией почечного трансплантата у реципиентов 2-й группы. **Заключение.** ГПТ у кандидатов на трансплантацию почки является главным, не зависящим от функции трансплантата предиктором избыточной секреции ПТГ у реципиентов, увеличивая риск персистенции ГПТ в 1,9 раза через год после трансплантации почки.

Ключевые слова: трансплантация почки, околощитовидные железы, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек.

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga Vetchinnikova. Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

HYPERPARATHYROIDISM IN KIDNEY TRANSPLANT CANDIDATES AND POSTOPERATIVE PARATHYROID GLAND FUNCTION IN RECIPIENTS

O.N. Vetchinnikova

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the effects of secondary hyperparathyroidism (HPT) in kidney transplantation (KT) candidates on recipients' parathyroid gland function in the first postoperative year. **Materials and methods.** The retrospective cohort study included 210 patients (103 women, 107 men, age 45 ± 9 years) with stage 5 chronic kidney disease (stage 5 CKD, including dialysis-dependent patients), who had undergone cadaveric KT. Biochemical screening before kidney transplantation and in the postoperative period at 3 and 12 months determined serum levels of parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphorus, alkaline phosphatase activity, albumin and creatinine using standard methods. PTH levels of 130–595 pg/mL and ≤ 130 pg/mL were taken as the target level in the pre- and post-transplant periods, respectively. **Results.** Fifty-six KT candidates (group 1) had HPT and 154 (group 2) had the target PTH levels. PTH level was 897 (722; 1136) and 301 (229; 411) pg/mL, respectively, $p < 0.001$. PTH decreased in all recipients at 3 months after KT: by 595 (420; 812) in group 1 and 148 (77; 230) pg/mL in group 2, $p < 0.001$, to 254 (180; 455) and 150 (118; 212) pg/mL, respectively, $p < 0.001$; the target level was detected in 10.7% and 42.2% of recipients, respectively, $p < 0.001$. At 12 months, blood PTH was 171 (94; 239) pg/mL in group 1 and 112 (90; 135) pg/mL in group 2, $p = 0.004$; target level was found in 48.2% and 73.4% of recipients, respectively, $p < 0.001$. Kidney graft function was identical in both recipient groups: acute tubular necrosis in 41.1% and 54.5%; at 3 months, median glomerular filtration rates (GFR) of 60 and 65 mL/min (n.d.); at 12 months, 56 and 54 mL/min (n.d.). Post-transplant PTH levels correlated directly with preoperative levels in both groups and inversely with renal graft function in group 2 recipients. **Conclusion.** HPT in kidney transplant candidates is a major, graft function-independent predictor of excess PTH secretion in recipients, increasing the risk of persistent HPT 1.9-fold, one year after KT.

Keywords: kidney transplantation, parathyroid glands, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – универсальное осложнение, ассоциированное с хронической болезнью почек (ХБП). Его развитие инициируется снижением почечной функции, которое запускает каскад физиологических и патофизиологических процессов, приводящих к избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) околотитовидными железами (ОЩЖ). ГПТ у пациентов с ХБП относится к распространенной патологии, особенно на этапе диализной терапии. Заболевание сопровождается поражением многих органов и систем, существенно ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает летальность. Несмотря на персонализированный подход, появление новых лекарственных средств, трудности в коррекции вторичного ГПТ сохраняются [1–5].

Трансплантация почки представляет собой наилучший метод лечения пациентов с ХБП 5-й ст., и количество таких операций ежегодно увеличивается [6]. Сложившаяся в последнее время ситуация – рост числа пациентов с ХБП, в том числе диализной популяции с высокой распространенностью вторичного ГПТ, а также увеличивающееся количест-

во трансплантаций почки – неизбежно приводит к тому, что среди кандидатов на трансплантацию почки встречаются пациенты, страдающие различной степени тяжести вторичным ГПТ. Успешная трансплантация почки изменяет течение ГПТ – приводит либо к полному регрессу, либо к персистенции процесса. Последний оказывает негативное влияние на клинические исходы реципиентов почечного трансплантата. В публикациях последних лет обсуждаются различные аспекты посттрансплантационного ГПТ: факторы риска развития, влияние на функцию почечного трансплантата, качество жизни и выживаемость пациентов [7–11].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния вторичного ГПТ у кандидатов, ожидающих трансплантацию почки, на функцию ОЩЖ реципиентов в течение первого послеоперационного года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование включены 210 пациентов с ХБП 5–5(Д) ст., которым была выполнена трансплантация трупной почки. Критерии включения пациентов: 1) наличие ХБП 5–5(Д) ст.; 2) ПТГ крови перед

трансплантацией почки ≥ 130 мкг/мл; 3) успешная первичная трансплантация почки не ранее 12 мес. назад; 4) функционирующий почечный трансплантат на протяжении первого послеоперационного года. Критерии не включения/исключения: 1) трансплантация почки в анамнезе; 2) удаление почечного трансплантата в первый послеоперационный год; 3) паратиреоидэктомия до трансплантации почки или в первый послеоперационный год.

Численность мужчин и женщин, включенных в исследование, была практически одинаковой. Возраст пациентов колебался от 19 до 70 лет. Подавляющее большинство пациентов страдали различными вариантами недиабетической нефропатии (91%). Преобладающей модальностью диализа был гемодиализ. Длительность диализной терапии варьировала от 1 до 158 мес., у нескольких пациентов она отсутствовала. Всем пациентам была выполнена трансплантация трупной почки. Почти у половины пациентов регистрировалась отсроченная функция почечного трансплантата, потребовавшая продолжения диализной терапии (проведение острого гемодиализа у 4 пациентов с додиализной ХБП). Длительность острого канальцевого некроза составляла от 2 до 30 сут (табл. 1).

Биохимическое исследование до трансплантации почки и в послеоперационном периоде через 3 и 12 мес. включало определение сывороточных концентраций ПТГ, кальция, фосфора, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина и креатинина стандартными методиками. Концентрации ПТГ крови 130–585 мкг/мл и ≤ 130 мкг/мл были приняты за целевой уровень в пред- и посттрансплантационном периоде [12–15]. Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), стратификация стадий ХБП проводилась по уровню pСКФ [16].

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

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristics of patients included in the study

Параметр	Все пациенты (n = 210)
Мужчины/женщины, n (%)	103/107 (49/51)
Возраст, лет ($M \pm m$)	45 \pm 9
Индекс массы тела	24,5 \pm 3,5
Заболевания почек	
Хронический гломерулонефрит, n (%)	94 (44,8)
Врожденная наследственная нефропатия, n (%)	46 (21,9)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n (%)	24 (11,4)
Диабетическая нефропатия, n (%)	19 (9,0)
Поражение почек при системных заболеваниях, n (%)	10 (4,8)
Прочие (гипертонический нефросклероз, типичный/атипичный гемолитико-уремический синдром, рак почки, нефролитиаз), n (%)	17 (8,1)
Модальность диализа	
Гемодиализ, n (%)	145 (69,0)
Перитонеальный диализ, n (%)	34 (16,2)
Гемодиализ + перитонеальный диализ, n (%)	22 (10,5)
Без диализа, n (%)	9 (4,3)
Длительность диализной терапии, мес., [Me (Q1–Q3)]	19 (9; 35)
Функция почечного трансплантата	
Немедленная, n (%)	107 (51,0)
Отсроченная, n (%)	103 (49,0)
Длительность острого канальцевого некроза, сут, [Me (Q1–Q3)]	6 (3; 12)
День регистрации минимального креатинина крови после трансплантации почки, [Me (Q1–Q3)]	7 (4; 13)

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

Характеристика традиционных биохимических маркеров вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 5–5(Д) ст. в предоперационном периоде представлена в табл. 2.

Уровень ПТГ в крови колебался в широком диапазоне (110–2500 пг/мл), почти у трети пациентов он находился за верхней границей целевого интервала. Сывороточное содержание фосфора у большинства пациентов превышало референсные показатели, в то время как сывороточный кальций соответствовал целевому уровню. Повышенная активность фермента щелочной фосфатазы крови (от полутора до пяти верхней границы референсного интервала) определялась у нескольких пациентов.

В зависимости от сывороточной концентрации ПТГ кандидаты на трансплантацию почки были разделены на две группы. В первую группу включены 56 пациентов, страдающих вторичным ГПТ, во вторую – 154 пациента с целевым уровнем ПТГ. Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов в предтрансплантационном периоде представлена в табл. 3. Пациенты первой группы имели почти в полтора раза большую продолжительность диализ-

ной терапии. При анализе рутинных биохимических маркеров вторичного ГПТ у них значительно чаще выявлялись гиперфосфатемия, гиперкальциемия и повышение сывороточной активности фермента щелочной фосфатазы.

Через три месяца после трансплантации почки снижение ПТГ крови регистрировалось у всех пациентов; в первой группе оно колебалось в диапазоне 80–1977 пг/мл, во второй – 10–535 пг/мл (табл. 4, рис. 1). В первой группе доля пациентов, достигших ПТГ крови ≤ 130 пг/мл, была вчетверо меньше, чем во второй группе, соответственно 10,7 и 42,2%. Выраженные изменения обнаруживались со стороны сывороточного фосфора, который достигал нормальных или даже низких значений у всех реципиентов. По абсолютному содержанию сывороточного фосфора группы не различались, но пациенты с гипофосфатемией несколько чаще встречались в первой группе. Сывороточная концентрация кальция оставалась стабильной, частота гиперкальциемии преобладала у пациентов первой группы. Доля пациентов с повышенной активностью ЩФ крови в первой группе уменьшилась в 4 раза, во второй – в 3 раза, межгрупповое различие по этому показателю отсутствовало.

В последующие 9 мес. наблюдалось дальнейшее снижение ПТГ крови от нескольких до 670 пг/мл у 49 пациентов 1-й группы и от нескольких до 221 пг/мл у 96 пациентов 2-й группы, соответственно медиана составила 81 (30; 145) и 25 (0; 61), $p < 0,001$, у остальных пациентов (7 в 1-й группе и 58 во 2-й группе) регистрировалось либо его повышение, либо отсутствие его динамики. В целом на протяжении первого послеоперационного года у всех

Таблица 2

Традиционные биохимические маркеры ГПТ перед трансплантацией почки
Traditional biochemical markers of HPT before kidney transplantation

Параметр крови	Все пациенты (n = 210)
ПТГ, пг/мл [Ме (Q1–Q3)]	400 (261; 620)
ПТГ 130–585 пг/мл, n (%)	154 (73,3)
ПТГ >585 пг/мл, n (%)	56 (26,7)
Фосфор, ммоль/л [Ме (Q1–Q3)]	1,74 (1,44; 2,04)
Целевой уровень (0,87–1,49 ммоль/л), n (%)	70 (33,3)
Гиперфосфатемия (>1,49 ммоль/л), n (%)	140 (66,7)
Гипофосфатемия (<0,87 ммоль/л), n (%)	0
Кальций, ммоль/л, [Ме (Q1–Q3)]	2,2 (2,3; 2,4)
Целевой уровень (2,1–2,6 ммоль/л), n (%)	193 (91,9)
Гиперкальциемия (>2,6 ммоль/л), n (%)	9 (4,3)
Гипокальциемия, (<2,1 ммоль/л), n (%)	8 (3,8)
Повышенная активность ЩФ крови, n (%)	19 (9,0)

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Note. ПТГ – parathyroid hormone; ЩФ – alkaline phosphatase.

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов
Clinical and laboratory characteristics of patient groups

Параметр	Пациенты		p
	1-я группа (n = 56)	2-я группа (n = 154)	
Мужчины/женщины, n (%)	32/24 (57,1/42,9)	71/83 (46,1/53,9)	Н. д.
Возраст, лет (M ± m)	44 ± 10	45 ± 9	Н. д.
Индекс массы тела, кг ² /см (M ± m)	24,6 ± 4,1	25,7 ± 4,7	Н. д.
Хронический гломерулонефрит, n (%)	18 (32,1)	75 (48,7)	Н. д.
Врожденная наследственная нефропатия, n (%)	13 (23,2)	33 (21,4)	Н. д.
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n (%)	8 (14,3)	16 (10,4)	Н. д.
Диабетическая нефропатия, n (%)	4 (7,1)	15 (9,7)	Н. д.
Поражение почек при системных заболеваниях, n (%)	3 (5,4)	8 (5,2)	Н. д.
Прочие (гипертонический нефросклероз, типичный/атипичный гемолитико-уремический синдром, рак почки, нефролитиаз), n (%)	10 (17,9)	7 (4,6)	0,004
Гемодиализ, n (%)	45 (80,4)	100 (64,9)	0,049
Перитонеальный диализ, n (%)	5 (8,9)	29 (18,8)	Н. д.
Гемодиализ + перитонеальный диализ, n (%)	4 (7,1)	18 (11,7)	Н. д.
Без диализа, n (%)	2 (3,6)	7 (4,6)	Н. д.
Длительность диализной терапии, мес. [Me (Q1-Q3)]	26 (12; 44)	16 (8; 34)	0,009
ПТГ крови, пг/мл [Me (Q1-Q3)]	897 (722; 1136)	301 (229; 411)	<0,001
Фосфор крови, ммоль/л [Me (Q1-Q3)]	1,92 (1,62; 2,31)	1,72 (1,42; 1,97)	<0,001
Целевой уровень (0,87-1,49 ммоль/л), n (%)	6 (10,7)	65 (42,2)	<0,001
Гиперфосфатемия (>1,49 ммоль/л), n (%)	50 (89,3)	89 (57,8)	<0,001
Гипофосфатемия (<0,87 ммоль/л), n (%)	0	0	Н. д.
Кальций (общий) крови, ммоль/л [Me (Q1-Q3)]	2,3 (2,2; 2,5)	2,3 (2,2; 2,4)	Н. д.
Целевой уровень (2,1-2,6 ммоль/л), n (%)	46 (82,1)	147 (95,5)	0,004
Гиперкальциемия (>2,6 ммоль/л), n (%)	6 (10,8)	3 (1,9)	0,017
Гипокальциемия (<2,1 ммоль/л), n (%)	4 (7,1)	4 (2,6)	Н. д.
Повышенная активность ЩФ крови, n (%)	12 (21,4)	7 (4,5)	<0,001

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; ЩФ – щелочная фосфатаза; p – статистическая значимость различий между параметрами 1-й и 2-й групп пациентов; Н. д. – различия статистически не значимы.

Note. ПТГ – parathyroid hormone; ЩФ – alkaline phosphatase; p – statistical significance of differences between groups 1 and 2 parameters; Н. д. – not significant.

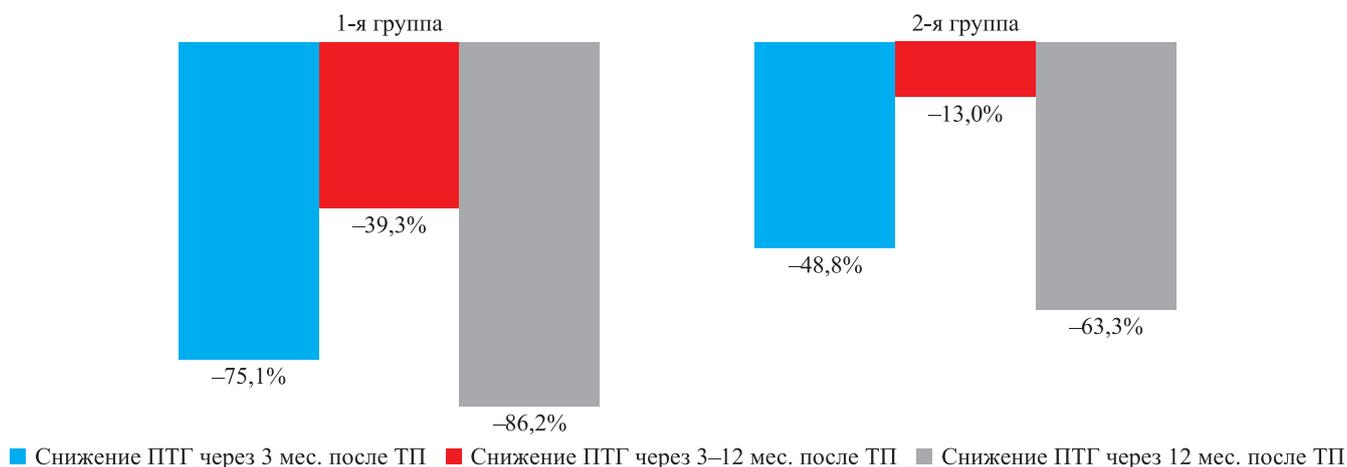


Рис. 1. Уровень снижения ПТГ крови у реципиентов почечного трансплантата на протяжении первого послеоперационного года. Различия между группами статистически значимы для каждого отрезка времени. ТП – трансплантация почки

Fig 1. Level of decrease in blood PTH levels in kidney transplant recipients during the first postoperative year. Differences between groups are statistically significant for each time interval. ТП – kidney transplantation

пациентов 1-й группы и у 151 пациента 2-й группы отмечено различной выраженности снижение ПТГ крови. В наибольшей степени это снижение имело место у пациентов 1-й группы, при этом через год после операции доля пациентов с целевым уровнем ПТГ крови в ней была в 1,5 раза меньше, чем во 2-й группе. Установлена значимо низкая вероятность нормализации функции ОЦЖ на протяжении первого послеоперационного года у кандидатов на трансплантацию почки, имеющих ГПТ, по сравнению с

пациентами с целевым диапазоном предтрансплантационного сывороточного ПТГ (табл. 5).

Изменения со стороны фосфора и кальция крови были минимальными. Сывороточный фосфор у большинства пациентов находился в референсном диапазоне, гиперфосфатемия регистрировалась у единичных пациентов во 2-й группе, гипофосфатемия преобладала у пациентов 1-й группы. Сывороточный кальций сохранялся относительно стабильным на протяжении всего времени наблюдения, гиперкаль-

Таблица 4

Традиционные биохимические маркеры ГПТ у пациентов перед трансплантацией почки, через 3 и 12 месяцев после трансплантации

Traditional biochemical markers of HPT in patients before KT, 3 and 12 months after KT

	1-я группа (n = 56)			2-я группа (n = 154)			P ₁	P ₂
	До ТП	Через 3 мес. после ТП	Через 12 мес. после ТП	До ТП	Через 3 мес. после ТП	Через 12 мес. после ТП		
ПТГ крови, пг/мл [Ме (Q1–Q3)]	897 (722; 1036)	254 (180; 455)*	171 (94; 239)**#	301 (229; 411)	150 (118; 212)*	112 (90; 135)**#	<0,001	0,004
ΔПТГ, пг/мл	0	595 (420; 812)	853 (705; 1178)	0	148 (77; 230)	196 (117; 340)	<0,001	0,001
ПТГ крови ≤130 пг/мл, n (%)	0	6 (10,7)*	27 (48,2)**	0	65 (42,2)*	113 (73,4)**#	<0,001	<0,001
Фосфор крови, ммоль/л [Ме (Q1–Q3)]	1,92 (1,62; 2,31)	0,97 (0,78; 1,21)*	0,94 (0,79; 1,05)#	1,72 (1,42; 1,97)	1,04 (0,91; 1,21)*	1,09 (0,99; 1,35)	Н. д.	0,002
Гиперфосфатемия (>1,49 ммоль/л), n (%)	50 (89,3)	0*	0#	89 (57,8)	0*	6 (3,9)#	Н. д.	Н. д.
Гипофосфатемия (<0,87 ммоль/л), n (%)	0	18 (32,1)*	20 (35,7)#	0	29 (18,8)*	22 (14,3)#	0,051	0,001
Кальций (общий) крови, ммоль/л [Ме (Q1–Q3)]	2,3 (2,2; 2,5)	2,5 (2,3; 2,6)	2,5 (2,4; 2,7)	2,3 (2,2; 2,4)	2,4 (2,3; 2,5)	2,4 (2,3; 2,5)	Н. д.	Н. д.
Гиперкальциемия (>2,6 ммоль/л), n (%)	6 (10,8)	8 (12,7)	11 (19,6)	3 (1,9)	1 (0,7)	2 (1,3)	<0,001	<0,001
Гипокальциемия (<2,1 ммоль/л), n (%)	4 (7,1)	0	0	4 (2,6)	0	0	Н. д.	Н. д.
Повышенная активность ЩФ крови, n (%)	12 (21,4)	3 (4,8)*	5 (8,9)	7 (4,5)	2 (1,4)	1 (0,6)	Н. д.	0,007

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; ТП – трансплантация почки; ЩФ – щелочная фосфатаза; * – различия статистически значимы между параметрами до и через 3 мес. после трансплантации почки; ** – различия статистически значимы между параметрами через 3 и 12 мес. после трансплантации почки; # – различия статистически значимы между параметрами до и через 12 мес. после трансплантации почки; p₁ – статистическая значимость различий между группами через 3 мес. после трансплантации почки; p₂ – статистическая значимость различий между группами через 12 мес. после трансплантации почки; Н. д. – различия статистически не значимы.

Note. ПТГ – parathyroid hormone; ТП – kidney transplantation; ЩФ – alkaline phosphatase; * – differences are statistically significant between parameters before and 3 months after KT; ** – differences statistically significant between parameters 3 and 12 months after KT; # – differences are statistically significant between parameters before and 12 months after KT; p₁ – statistical significance of differences between groups 3 months after KT; p₂ – statistical significance of differences between groups 12 months after KT; NS – not significant.

Таблица 5

Влияние ГПТ у кандидатов, ожидающих трансплантацию почки, на нормализацию функции ОЩЖ в первый год после операции

Effect of HPT in KT candidates on normalization of parathyroid gland function in the first year after surgery

Фактор	Нормальная функция ОЩЖ в группе с ГПТ (n = 56)	Нормальная функция ОЩЖ в группе без ГПТ (n = 154)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Через три месяца после трансплантации почки	6 (10,7%)	65 (42,2%)	0,254 [0,116; 0,522]	<0,0001
Через год после трансплантации почки	27 (48,2%)	113 (73,4%)	0,657 [0,480; 0,851]	0,0009

Таблица 6

Функция почечного трансплантата в первый год после операции

Kidney graft function in the first year after surgery

Параметр	Пациенты		P ₂
	1-я группа (n = 56)	2-я группа (n = 154)	
Начальная функция почечного трансплантата			
Немедленная, n (%)	23 (41,1)	84 (54,5)	Н. д.
Отсроченная, n (%)	33 (58,9)	70 (45,5)	Н. д.
Длительность острого канальцевого некроза, сут [Me (Q1–Q3)]	7 (4; 15)	6 (3; 9)	0,034
День регистрации минимального креатинина крови после трансплантации почки [Me (Q1–Q3)]	7 (4; 18)	7 (4; 13)	Н. д.
Креатинин крови через 3 мес., мкмоль/л [Me (Q1–Q3)]	117 (88; 146)	110 (78; 124)	Н. д.
Креатинин крови через 12 мес., мкмоль/л [Me (Q1–Q3)]	123 (110; 146)	120 (96; 140)	Н. д.
	p ₁ = 0,311	p ₂ = 0,019	
рСКФ через 3 мес., мл/мин	60 (46; 77)	65 (51; 88)	Н. д.
рСКФ через 12 мес., мл/мин	56 (47; 63)	54 (46; 70)	Н. д.
	p ₁ = 0,228	p ₁ = 0,02	
рСКФ <60 мл/мин через 3 мес., n (%)	27 (48,2)	74 (48,1)	Н. д.
рСКФ <60 мл/мин через 12 мес., n (%)	36 (64,3)	94 (61,0%)	Н. д.
	p ₁ = 0,128	p ₁ = 0,03	

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; p₁ – статистическая значимость различий между параметрами через 3 и 12 мес.; p₂ – статистическая значимость различий между параметрами 1-й и 2-й групп пациентов; Н. д. – различия статистически не значимы.

Note. рСКФ – estimated glomerular filtration rate; p₁ – statistical significance of differences between parameters at 3 and 12 months; p₂ – statistical significance of differences between group 1 and 2 parameters; NS – not significant.

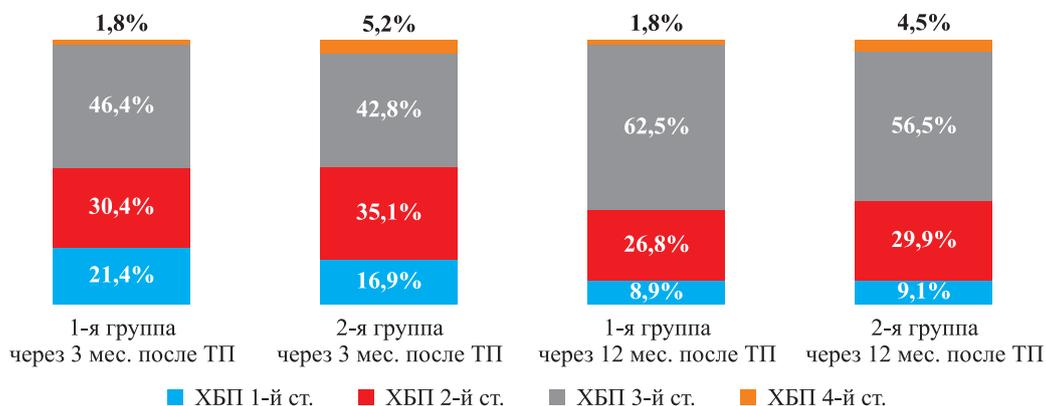


Рис. 2. Распределение реципиентов почечного трансплантата по тяжести ХБП. Различия между группами статистически не значимы для каждого отрезка времени. ТП – трансплантация почки

Fig 2. Distribution of kidney transplant recipients by CKD severity. Differences between groups are not statistically significant for each time interval. ТП – kidney transplantation

Корреляция ПТГ крови у реципиентов почечного трансплантата
Correlation of PTH levels in KT recipients

Параметр	1-я группа (n = 56)		2-я группа (n = 154)	
	ПТГ крови после трансплантации почки, пг/мл			
	Через 3 мес.	Через 12 мес.	Через 3 мес.	Через 12 мес.
ПТГ крови до трансплантации почки, пг/мл	r = 0,347 p = 0,009	r = 0,379 p = 0,005	r = 0,508 p < 0,001	r = 0,216 p = 0,007
ПТГ крови через 3 мес. после трансплантации почки, пг/мл	–	r = 0,542 p < 0,001	–	r = 0,581 p < 0,001
ΔПТГ (0–3 мес.), пг/мл	r = –0,107 p = 0,433	r = 0,206 p = 0,134	r = –0,071 p = 0,386	r = 0,003 p = 0,971
ΔПТГ (0–3 мес.), %	r = –0,780 p < 0,001	r = –0,293 p = 0,031	r = –0,516 p < 0,001	r = –0,019 p = 0,815
ΔПТГ (0–12 мес.), пг/мл	–	r = –0,105 p = 0,449	–	r = –0,410 p < 0,001
ΔПТГ (0–12 мес.), %	–	r = –0,399 p = 0,003	–	r = –0,509 p < 0,001
ΔПТГ (3–12 мес.), пг/мл	–	r = 0,189 p = 0,162	–	r = –0,324 p < 0,001
ΔПТГ (3–12 мес.), %	–	r = 0,114 p = 0,402	–	r = –0,699 p < 0,001
Длительность диализной терапии, мес.	r = –0,097 p = 0,478	r = 0,219 p = 0,104	r = 0,052 p = 0,523	r = –0,083 p = 0,306
Длительность острого канальцевого некроза, сут	r = 0,318 p = 0,017	r = 0,440 p < 0,001	r = 0,134 p = 0,099	r = 0,047 p = 0,583
Минимальный креатинин крови, день	r = 0,210 p = 0,124	r = –0,008 p = 0,952	r = 0,251 p = 0,002	r = 0,157 p = 0,062
Креатинин крови через 3 мес., мкмоль/л	r = 0,201 p = 0,144	r = 0,163 p = 0,24	r = 0,186 p = 0,021	r = 0,246 p = 0,002
Креатинин крови через 12 мес., мкмоль/л	–	r = –0,044 p = 0,749	–	r = 0,474 p < 0,001
рСКФ через 3 мес., мл/мин	r = –0,205 p = 0,129	r = –0,139 p = 0,308	r = –0,118 p = 0,146	r = –0,172 p = 0,033
рСКФ через 12 мес., мл/мин	–	r = 0,036 p = 0,799	–	r = –0,292 p < 0,001

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; ΔПТГ – величина снижения паратиреоидного гормона; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Note. ПТГ – parathyroid hormone; ΔПТГ – magnitude of parathyroid hormone reduction; рСКФ – estimated glomerular filtration rate.

циемия, как и в ранние сроки после операции, определялась чаще у пациентов 1-й группы. Пациентов с повышенной активностью ЩФ стало больше в 1-й группе.

При анализе начальной функции почечного трансплантата различия между группами касались только длительности острого канальцевого некроза, которая была больше у пациентов 1-й группы. Остальные параметры – начало функционирования почки и день регистрации минимальной сывороточной концентрации креатинина – были идентичными. Через 3 и 12 мес. также отсутствовали межгрупповые различия для сывороточной концентрации креатинина и рСКФ (табл. 6). При распределении пациентов по стадиям

ХБП внутригрупповое и межгрупповое различие отсутствовало (рис. 2).

Корреляционный анализ для посттрансплантационного ПТГ крови через 3 и 12 мес. выявил следующее (табл. 7).

У пациентов 1-й группы в послеоперационном периоде сывороточный ПТГ имел умеренно тесную прямую связь с ПТГ крови до трансплантации почки и отсутствие таковой с функцией почечного трансплантата через 3 мес. и к концу первого послеоперационного года. У пациентов 2-й группы также определялась прямая взаимосвязь между ПТГ крови после трансплантации почки и дотрансплантационного ПТГ крови, более тесная через 3 мес. после

операции. В отличие от пациентов 1-й группы у этих пациентов установлена связь посттрансплантационного ПТГ крови с функцией почечного трансплантата, в большей степени выраженная через 12 мес. после операции. У пациентов обеих групп отсутствовала ассоциация посттрансплантационного ПТГ крови с длительностью диализной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточные синтез и секреция ПТГ – закономерная реакция ОЩЖ на разнообразные метаболические сдвиги, развивающиеся у пациентов с ХБП – гипокальциемию, гиперфосфатемию, дефицит витамина D, накопление в крови фактора роста фибробластов-23 и др. Стойкая гиперсекреция ПТГ с формированием гиперплазии ОЩЖ приводит к развитию вторичного ГПТ. В силу своей распространенности тяжелый ГПТ нередко встречается у пациентов, которым выполняется трансплантация почки. В нашем наблюдении доля таких пациентов, у которых дотрансплантационный ПТГ крови был устойчиво более 600 пг/мл, составила 26,7%.

Успешная трансплантация почки нивелирует патофизиологические процессы, приводящие к развитию вторичного ГПТ, и вызывает в течение полугода-года, иногда и более длительного времени, спонтанную нормализацию функционирования ОЩЖ. Однако этот процесс наблюдается не у всех пациентов, у некоторых он может отсутствовать в силу сформировавшихся структурных изменений в ОЩЖ [9, 17]. В целом среди всех наблюдаемых нами пациентов частота посттрансплантационного ГПТ через три месяца после операции составила 66,2% (89,3% у пациентов с предшествующим ГПТ и 57,8% у пациентов без ГПТ), к концу первого года она сократилась в два раза – 33,3% (51,8% у пациентов с предшествующим ГПТ и 26,6% у пациентов без ГПТ). О высокой встречаемости ГПТ у реципиентов почечного трансплантата как в ранние, так и отдаленные сроки после операции, в том числе и у пациентов без диализной терапии, сообщается во многих публикациях [7, 17–19]. Согласно нашему исследованию, на протяжении первого года после трансплантации почки у пациентов с вторичным ГПТ в предоперационном периоде по сравнению с пациентами без ГПТ среднее значение ПТГ крови было выше и доля пациентов с его целевым уровнем была меньше, при том что степень снижения ПТГ крови у пациентов 1-й группы значительно превышала таковую у пациентов 2-й группы. Подобная закономерность о зависимости персистенции ГПТ после трансплантации почки от уровня ПТГ крови перед операцией установлена и другими коллективами авторов [8, 18–20]. Следует

отметить, что в нашем исследовании использованы предложенный международными рекомендациями (KDIGO) предтрансплантационный диапазон целевого уровня сывороточного ПТГ в 130–585 пг/мл (2–9 верхних границ референсного интервала) и ранее предложенный некоторыми авторами посттрансплантационный уровень – менее 130 пг/мл (2 верхние границы референсного интервала) [12–15]. В то же время в ряде последних зарубежных публикаций в качестве диагностического критерия пред- и посттрансплантационного ГПТ использованы меньшие значения сывороточного ПТГ [18, 19]. Это изменяет информацию о распространенности ГПТ у кандидатов на трансплантацию почки и реципиентов почечного трансплантата и затрудняет сравнение результатов исследований.

В совокупности представленные данные подчеркивают важность ранней диагностики, профилактики и адекватного лечения вторичного ГПТ у кандидатов на трансплантацию почки для предотвращения у них стойкого посттрансплантационного ГПТ. Своевременная диагностика вторичного ГПТ у пациентов с ХБП, включенных в лист ожидания трансплантации почки, обеспечивается динамическим исследованием функции ОЩЖ и связанных с ней параметров минерального и костного обменов, тем более что ранние клинические проявления заболевания отсутствуют. В международных рекомендациях (KDIGO) указывается на необходимость агрессивного лечения тяжелого ГПТ перед трансплантацией почки и в случае неэффективности медикаментозной терапии выполнять паратиреоидэктомию (ПТЭ), в рекомендациях Национального почечного фонда США (KDOQI) и Российских национальных рекомендациях информация по этому поводу отсутствует [21–23]. Ряд исследований подтверждает преимущества выполнения ПТЭ пациентам с ХБП и тяжелым ГПТ перед трансплантацией почки. В частности, у этих пациентов по сравнению с пациентами, получавшими цинакальцет, улучшается контролируемость ГПТ, снижается риск развития третичного ГПТ, регистрируется более низкий уровень посттрансплантационного ПТГ крови и меньший объем медицинской помощи [24]. Наоборот, в случае выполнения ПТЭ в послеоперационном периоде наблюдалось ухудшение функции почечного трансплантата [25, 26].

Другой фактор риска посттрансплантационного ГПТ, установленный в ряде исследований, – функция почечного трансплантата – не получил полного подтверждения в данном наблюдении [27, 28]. На протяжении всего первого послеоперационного года сывороточный креатинин и рСКФ в обеих группах пациентов были идентичными. Корреляционный

анализ у пациентов с ГПТ до трансплантации почки не выявил наличия связи посттрансплантационного ПТГ с функцией почечного трансплантата на протяжении первого послеоперационного года, в то время как пациенты с целевым уровнем ПТГ крови до операции такую связь продемонстрировали. Такой результат может быть связан с коротким сроком наблюдения. Очень вероятно, что более длительное наблюдение могло бы выявить корреляционную зависимость посттрансплантационного ПТГ от функции почечного трансплантата и у пациентов с дооперационным ГПТ. В ряде случаев установлены и другие факторы риска ГПТ после трансплантации почки [7, 9, 18]. В нашем исследовании, так же, как и в исследовании W. Sutton et al. [18], не получено доказательства связи посттрансплантационного сывороточного ПТГ с длительностью предшествующего операции диализного лечения, хотя некоторые авторы указывают на ее существование [8, 20].

Таким образом, вторичный ГПТ у пациентов с ХБП до трансплантации почки является превалирующим фактором избыточной секреции ПТГ и персистенции посттрансплантационного ГПТ. Влияние последнего на исходы трансплантации почки обсуждается. В ряде исследований установлены ухудшение качества жизни и увеличение риска смертности реципиентов с ГПТ. Особое место занимают исследования об ассоциации посттрансплантационного ГПТ с функцией почечного трансплантата [10, 11, 17, 29–31]. Недавно опубликованное исследование P. Molinari et al. [7] продемонстрировало тесную связь высокого уровня ПТГ крови в течение первого года после трансплантации почки с долгосрочной потерей почечного трансплантата. Точный механизм повреждающего действия ПТГ на почечный трансплантат в полной мере неизвестен. Экспериментальные исследования свидетельствуют о его влиянии на почечный кровоток – расширении приносящей и сужении выносящей артериол, что приводит к клубочковой гиперфильтрации [32]. В клиническом наблюдении у пациентов с пересаженной почкой, перенесших ПТЭ, в раннем послеоперационном периоде регистрировалось снижение эффективного почечного кровотока и СКФ, отражающее тесную связь гемодинамического эффекта ПТГ и почечной функции [33]. Скорее всего, именно связь гемодинамического эффекта ПТГ и почечной функции обусловили наблюдаемую у наших реципиентов с предшествующим операции ГПТ большую продолжительность острого канальцевого некроза при одинаковой частоте его развития в обеих группах. Другой возможный механизм прогрессирующей дисфункции почечного трансплантата на фоне послеоперационного ГПТ – это почечная вазокон-

стрикция, нарушение процесса концентрирования мочи, резистентность почек к действию вазопрессина, вызванные гиперкальциемией, в нашем исследовании таких пациентов было на порядок больше среди имеющих предтрансплантационный ГПТ [34]. Кроме того, высокие сывороточные уровни ПТГ принимают участие в развитии почечного фиброза, сосудистой кальцификации, иммунодефицита и анемии, что также может негативно сказаться на функции почечного трансплантата [35]. Помимо ухудшения функции почечного трансплантата ГПТ у реципиентов сопровождается высоким риском костных переломов и смертностью от всех причин [10, 13]. Полученные результаты о неблагоприятном влиянии персистирующего ГПТ на течение посттрансплантационного периода обосновывают целесообразность мониторинга ПТГ крови у реципиентов почечного трансплантата с целью разработки алгоритма профилактики и лечения данного заболевания.

К ограничениям данного исследования относятся: 1) ретроспективный дизайн; 2) обобщение результатов одного центра; 3) анализ только рутинных маркеров синдрома минерально-костных нарушений, ассоциированных с ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГПТ – закономерное осложнение у пациентов с ХБП, встречающееся у кандидатов на трансплантацию почки. Заболевание является главным, не зависящим от функции почечного трансплантата предиктором, препятствующим нормализации функционирования ОЩЖ у реципиентов на протяжении первого послеоперационного года. В процессе подготовки кандидатов на трансплантацию почки важное место следует уделять ранней диагностике, профилактике и адекватному лечению вторичного ГПТ. В диспансерном наблюдении реципиентов почечного трансплантата целесообразен мониторинг ПТГ крови для проведения профилактики и лечения посттрансплантационного ГПТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Messa P, Alfieri CM. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. Front Horm Res. 2019; 51: 91–108. doi: 10.1159/000491041.*
2. *Ветчинникова ОН. Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Часть 1. Особенности патогенеза, клинические проявления, диагностическая стратегия. Лекция. Нефрология и диализ. 2023; 25 (1): 36–*

56. *Vetchinnikova ON*. Hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Part 1. Features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic strategy. Lecture. *Nephrology and Dialysis*. 2023; 25 (1): 36–56. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-36-56.
3. *Ермоленко ВМ, Волгина ГВ, Михайлова НА, Земченков АЮ, Ряснянский ВЮ, Ветчинникова ОН и др.* Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. *Нефрология. Клинические рекомендации*. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 687–709. *Ermolenko VM, Volgina GV, Mikhaylova NA, Zemchenkov AYU, Ryasnyanskiy VYu, Vetchinnikova ON i dr.* Lechenie mineral'nykh i kostnykh narusheniy pri khronicheskoy bolezni pochek. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. Pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2016: 687–709. (In Russ).
4. *Alfieri C, Regalia A, Zanoni F, Vettoretti S, Cozzolino M, Messa P*. The importance of adherence in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif*. 2019; 47 (1-3): 37–44. doi: 10.1159/000492918.
5. *Ketteler M, Bover J, Mazzaferro S*. Treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialysis CKD: an appraisal 2022s. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 0: 1–7. doi: 10.1093/ndt/gfac236.
6. *Готье СВ, Хомяков СМ*. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; XXV (3): 8–30. *Gautier SV, Khomyakov SM*. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; XXV (3): 8–30. (In Russ., English abstract). doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
7. *Molinari P, Regalia A, Leoni A, Campise M, Cresseri D, Cicero E et al*. Impact of hyperparathyroidism and its different subtypes on long term graft outcome: a single Transplant Center cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1221086. doi: 10.3389/fmed.2023.1221086.
8. *Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N et al*. Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg*. 2016; 40 (3): 600–606. doi: 10.1007/s00268-015-3314-z. PMID: 26546189.
9. *Lou I, Foley D, Odorico SK, Levenson G, Schneider DF, Sippel R et al*. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? *Ann Surg*. 2015; 262 (4): 653–659. doi: 10.1097/SLA.0000000000001431.
10. *Pihlström H, Dahle DO, Mjoen G, Pilz S, Marz W, Abedini S 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.
11. *Okada M, Tominaga Y, Sato T, Tomosugi T, Futamura K, Hiramitsu T et al*. Elevated parathyroid hormone one year after kidney transplantation is an independent risk factor for graft loss even without hypercalcemia. *BMC Nephrol*. 2022; 23: 212. doi: 10.1186/S12882-022-02840-5.
12. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017; 7 (1): 1–59.
13. *Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C 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.
14. *Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG*. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant*. 2014; 28: 479–486. doi: 10.1111/ctr12341.
15. *Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y*. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1281–1287. doi: 10.1093/ndt/gfh128.
16. 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.
17. *Wang R, Price G, Disharoon M, Stidham G, McLeod M-C, McMullin JL et al*. Resolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation and the effect on graft survival. *Ann Surg*. 2023; 278 (3): 366–375. doi: 10.1097/SLA.0000000000005946.
18. *Sutton W, Chen X, Patel P, Karzai S, Prescott JD, Segev DL et al*. Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Surgery*. 2022; 171 (1): 69–76. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.067.
19. *Okada M, Sato T, Hasegawa Y, Futamura K, Hiramitsu T, Ichimori T et al*. Persistent hyperparathyroidism after preemptive kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2023; Jun 23. doi: 10.1007/s10157-023-02371-9.
20. *Kirnap NG, Kirnap M, Sayin B, Akdur A, Bascil Tutuncu N, Haberal M*. 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.
21. *Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V et al*. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation*. 2020; 104 (4S1 Suppl. 1): S11–S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136. PMID: 32301874.
22. *Puttarajappa CM, Schinstock CA, Wu CM, Leca N, Kumar V, Vasudev BS, Hariharan S*. KDOQI US commentary on the 2020 KDIGO clinical practice guideline on

- the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77 (6): 833–856. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.017.
23. Смирнов АВ, Ватазин АВ, Добронравов ВА, Бобкова ИН, Ветчинникова ОН, Волгина ГВ и др. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021; 25 (5): 10–84. Smirnov AV, Vatazin AV, Dobronravov VA, Bobkova IN, Vetchinnikova ON, Volgina GV et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021; 25 (5): 10–84. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84.
24. Egan CE, Qazi M, Lee J, Lee-Saxton YJ, Greenberg JA, Beninato T et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism and posttransplant tertiary hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2023; 291: 330–335. doi: 10.1016/j.jss.2023.06.031.
25. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, Koo TY, Baek SH, Kim HJ et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25 (12): 1248–1256. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01564.x.
26. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, Beneke J, Arelin V, Schwager Y et al. Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: Effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery.* 2018; 163 (2): 373–380. doi: 10.1016/j.surg.2017.10.016.
27. 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.
28. Kettler B, Scheffner I, Bräsen JH, Hallensleben M, Richter N, Heiringhoff KH et al. Kidney graft survival of >25 years: a single center report including associated graft biopsy results. *Transpl Int.* 2019; 32 (12): 1277–1285. doi: 10.1111/tri.13469.
29. Araujo MJCLN, Ramalho JAM, Elias RM, Jorgetti V, Nahas W, Custodio 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.
30. Isakov O, Ghinea R, Beckerman P, Mor E, Riella LV, Hod T. Early persistent hyperparathyroidism post-renal transplantation as a predictor of worse graft function and mortality after transplantation. *Clin Transpl.* 2020; 34: e14085. doi: 10.1111/ctr.14085.
31. Tsai M-H, Chen M, Liou H-H, Lee T-S, Huang Y-C, Liu P-Y, Fang Y-W. Impact of pre-transplant parathyroidectomy on graft survival: A comparative study of renal transplant patients (2005–2015). *Med Sci Monit.* 2023; 29: e940959. doi: 10.12659/MSM.940959.
32. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhäusen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized. *Br J Pharmacol.* 1996; 118: 1995–2000. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15635.x.
33. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 584–591. doi: 10.1093/ndt/gfl583.
34. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132: 359–372. doi: 10.1016/j.otohns.2004.10.005.
35. Duque EJ, Elias RM, Moysés RMA. Parathyroid hormone: A uremic toxin. *Toxins.* 2020; 12: 189–204. doi: 10.3390/toxins12030189.

Статья поступила в редакцию 26.12.2023 г.
The article was submitted to the journal on 26.12.2023