

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-130-140

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*О.Н. Ветчинникова*

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

Синдром минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек, перенесших трансплантацию почки, включает гипофосфатемию, гиперкальциемию, гиповитаминоз D, гиперпаратиреоз и снижение минерализации кости (вторичный остеопороз). Современная стратегия профилактики и лечения посттрансплантационных нарушений минерального обмена и костного метаболизма опирается на принципы индивидуального подхода с учетом оценки факторов риска и минимизации причин, вызвавших эти нарушения. Попытка восполнения недостатка фосфора обычно неэффективна и даже опасна возникновением осложнений. Рассмотрены разнообразные способы коррекции симптоматической гиперкальциемии и гиперкальциемии, обусловленной посттрансплантационным гиперпаратиреозом. Представлены современные подходы к профилактике и лечению посттрансплантационного остеопороза. Анализируются эффективность и показания к использованию иммуносупрессивной терапии с минимизацией глюкокортикостероидов в раннем послеоперационном периоде, витамина D и активаторов рецептора витамина D, медикаментозной и хирургической коррекции ГПТ, бисфосфонатов и других лекарственных средств.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, гипофосфатемия, гиперкальциемия, остеопороз, витамин D, паратиреоидэктомия, бисфосфонаты.

## MODERN APPROACHES TO CORRECTION MINERAL AND BONE DISORDERS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

*O.N. Vetchinnikova*

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

The syndrome of mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease after kidney transplantation include hypophosphatemia, hypercalcemia, hypovitaminosis D, and decreased bone mineralization (secondary osteoporosis). The modern strategy of prevention and treatment of post-transplantation mineral and bone disorders is based on the principles of individual approach, taking into account the assessment of risk factors and minimizing the factors that caused these disorders. An attempt to compensate for phosphorus deficiency is usually ineffective and even dangerous due to complications. This review analyzes different correction's methods of symptomatic hypercalcemia and hypercalcemia after kidney transplantation secondary to hyperparathyroidism. Also in this review presented modern approaches to the prevention and treatment of post-transplant osteoporosis. Also it shows the effects and indications for use steroid sparing/withdrawal, vitamin D and vitamin D receptor activator, drug and surgical correction of hyperparathyroidism, bisphosphonates and other medications.

*Key words:* kidney transplantation, hypophosphatemia, hypercalcemia, osteoporosis, vitamin D, parathyroidectomy, bisphosphonates.

**Для корреспонденции:** Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Тел. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

**For correspondence:** Vetchinnikova Olga Nikolaevna. Address: 61/2, Schepkina Str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Минерально-костные нарушения (МКН), сопутствующие хронической болезни почек (ХБП) – это синдром системной патологии, включающий лабораторные отклонения в минерально-костном метаболизме, костные аномалии и сосудистую кальцификацию, которые тесно связаны с развитием костных переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением смертности. К наиболее характерным проявлениям синдрома МКН у пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки, относятся гипофосфатемия, гиперкальциемия, гиповитаминоз D и снижение минерализации кости – вторичный остеопороз. Эти нарушения оказывают существенное влияние на качество и продолжительность жизни реципиентов, функцию почечного трансплантата. Так, гиперкальциемия в сочетании с гипофосфатемией опасна снижением функции почечного трансплантата в течение первого послеоперационного года, уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) более 140 пг/мл через 2,5–3 мес. после операции – развитием сердечно-сосудистых осложнений, потерей трансплантата, увеличением риска общей смертности и костных переломов [1–3]. Повышенный сывороточный уровень фактора роста фибробластов 23 ассоциирован с увеличением риска общей смертности в 1,46 раза и потерей почечного трансплантата, а низкий сывороточный уровень витамина D является независимым фактором риска прогрессирования интерстициального фиброза и связанного с этим снижения почечной функции, а также общей смертности. Кроме того, витамин D влияет на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, продукцию провоспалительных цитокинов, интерстициальный фиброз и протеинурию, оказывает иммунологические эффекты, уменьшая риск развития криза отторжения трансплантата и онкологической патологии [4–10].

Коррекция МКН у пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки, представляет собой трудную задачу для клинициста, хотя имеющиеся на сегодня терапевтические приемы вполне достаточны для ее решения. Современная стратегия профилактики и лечения МКН опирается на принципы индивидуального подхода с учетом оценки факторов риска и минимизации причин, вызвавших эти нарушения.

## КОРРЕКЦИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

### Коррекция гипофосфатемии

При тяжелой гипофосфатемии иногда производят восполнение недостатка фосфора в организме, однако опыт показывает, что такая попытка обычно неэффективна. Более того, коррекция гипофосфатемии опасна возникновением целого ряда ослож-

нений, таких как гипокальциемия, повышенная секреция ПТГ, гиперфосфатемия, дефицит кальцитриола, острая нефропатия и нефрокальциноз. Рекомендуется проводить коррекцию гипофосфатемии при снижении сывороточного фосфора менее 1–1,5 мг/дл (0,32–0,48 ммоль/л) или появлении клинической симптоматики, но строго взвешивая соотношение «эффективность/безопасность» такой терапии; после стабилизации сывороточной концентрации фосфора лечение прекращают [11–13].

### Коррекция гиперкальциемии

Специально разработанных схем коррекции гиперкальциемии у пациентов после трансплантации почки не существует, но рабочая группа KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по МКН, ассоциированных с ХБП, пришла к заключению о необходимости рассмотрения данного вопроса [14]. При негиперпаратиреоидной гиперкальциемии необходимо установить и устранить причину, ее вызвавшую. Для временной и быстрой коррекции симптоматической гиперкальциемии могут быть использованы следующие подходы [13]:

- метод форсированного диуреза;
- назначение бисфосфонатов;
- применение кальцитонина.

Метод форсированного диуреза рекомендуется в качестве первой линии терапии при гиперкальциемии, однако доказательства его эффективности неубедительны. Бисфосфонаты обладают хорошим гипокальциемическим эффектом, но он проявляется в среднем через 48 ч. Кальцитонин – идеальное средство для быстрого (в течение нескольких часов) купирования гиперкальциемии, но его эффект непродолжителен из-за развития тахифилаксии. При тяжелой гиперкальциемии рекомендуется комбинация всех трех методик: форсированный диурез + бисфосфонаты + кальцитонин подкожно (4 ед./кг массы каждые 12 ч).

Для продленной коррекции гиперкальциемии, обусловленной посттрансплантационным ГПТ, назначают не лицензированный для реципиентов почечного трансплантата (off-label use), но рекомендованный для коррекции гиперкальциемии при первичном ГПТ препарат из класса кальцимиметиков – цинакальцет. Цинакальцет – лекарственное средство, вызывающее аллостерическую модуляцию кальций-чувствительных рецепторов, расположенных на паратироцитах, которая приводит к снижению порога реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций, в результате чего ингибируется синтез и секреция ПТГ, подавляется гиперплазия ОЩЖ, снижается содержание кальция в крови.

Накопленный к настоящему времени опыт многих наблюдательных исследований (первые

публикации появились в 2004 г.), включая длительное (3,9–7,6 года) использование цинакальцета, достаточно убедителен: препарат эффективен и безопасен для коррекции гиперкальциемии, ассоциированной с посттрансплантационным ГПТ [15–21]. Опубликованы систематический обзор и метаанализ, а также рандомизированное клиническое исследование (РКИ), подтвердившие результаты ранее проведенных исследований [22, 23]. Метаанализ Cohen J.B. и соавт. [22] включил 21 нерандомизированное проспективное и ретроспективное исследование, выполненное с 2004-го по январь 2012 г. В исследованиях проводилась оценка динамики содержания в крови кальция, фосфора, ПТГ и креатинина у 411 пациентов, наблюдавшихся от 3 до 24 мес. Согласно данному анализу, сывороточная концентрация кальция снизилась на 0,29 ммоль/л (только у 7 (2%) пациентов регистрировалась гипокальциемия), сывороточная концентрация фосфора увеличилась на 0,15 ммоль/л, уровень ПТГ в крови снизился на 102 пг/мл, а уровень креатинина крови не изменился. РКИ включило 114 реципиентов почечного трансплантата (по 57 в основной и контрольной группах), продолжалось 1 год и также подтвердило эффективность и безопасность цинакальцета в лечении гиперкальциемического ГПТ. Первичная конечная точка исследования – достижение кальциемии ниже 2,55 ммоль/л – регистрировалась у

78,9% пациентов в группе цинакальцета и у 3,5% – в плацебо-группе. Кроме того, РКИ продемонстрировало уменьшение выраженности гипофосфатемии и снижение уровня ПТГ крови на  $128 \pm 34$  пг/мл в основной группе; расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оставалась стабильной у всех наблюдаемых пациентов. На основании полученных данных авторы заключили, что у реципиентов почечного трансплантата с ГПТ цинакальцет обеспечивает эффективную коррекцию гиперкальциемии, а также имеет положительное влияние на гипофосфатемию и гиперфункцию ОЩЖ [23].

Гипокальциемический эффект цинакальцета связан с подавлением ПТГ-опосредованного высвобождения кальция из костной ткани и с увеличением мочевой экскреции кальция за счет стимуляции кальций-чувствительных рецепторов, расположенных в канальцевой системе почки. Увеличение сывороточной концентрации фосфора может быть следствием изменения контролируемой ПТГ и фосфотонинподобными субстанциями его почечной экскреции, а может быть – и других механизмов, в частности функциональным состоянием почек. Неоднозначные данные получены о влиянии цинакальцета на мочевую экскрецию кальция, функцию почечного трансплантата, а также функцию ОЩЖ после его отмены. Цинакальцет лишь временно в течение первых 8 ч после приема усиливает каль-

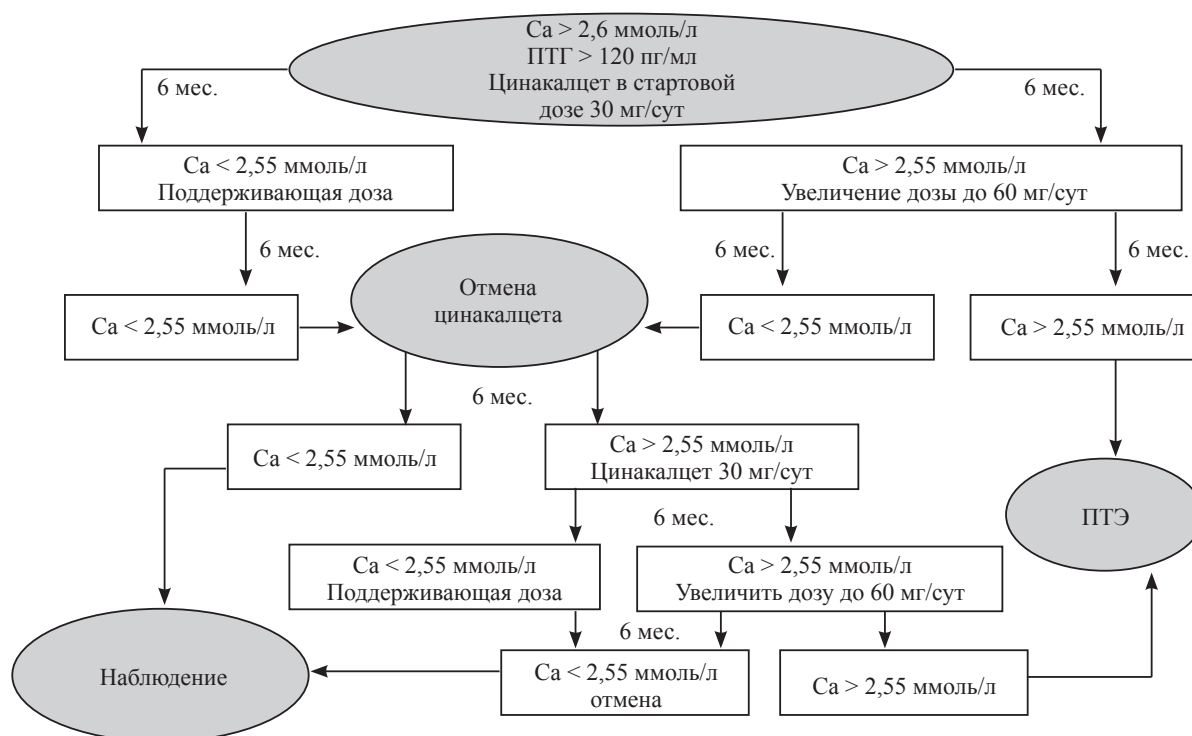


Рис. Алгоритм коррекции гиперкальциемии цинакальцетом у реципиентов почечного трансплантата с посттрансплантационным ГПТ [25]

Fig. The correction of hypercalcemia by cinacalcet in renal transplant recipients with hyperparathyroidism [25]

циурию, снижение функции почки является относительно небольшим и временным, проходящим после его отмены, что обусловлено сдвигами в почечной гемодинамике, а не структурными нарушениями, препарат не оказывает негативного воздействия на проводимую иммуносупрессивную терапию [16, 20, 23, 24].

Тем не менее вопрос о возможности и длительности назначения препарата при гиперкальциемии, обусловленной посттрансплантационным ГПТ, остается открытым. Torregrosa J.V. и Barros X. [25] предлагают использовать цинакальцет в течение одного года, согласно следующему алгоритму (рис.).

Реципиентам почечного трансплантата с сывороточной концентрацией кальция более 2,75 или в диапазоне 2,6–2,75 ммоль/л более 6 мес. и уровнем ПТГ более 120 пг/мл назначают цинакальцет в дозе 30 мг/сут на 6 мес. Если пациент отвечает на такую терапию, т. е. сывороточный кальций становится менее 2,55 ммоль/л, лечение продолжается той же дозой цинакальцета еще в течение 6 мес. и в случае стабильного состояния отменяется на 6 мес. Если по истечении 6 мес. кальций крови становится более 2,55 ммоль/л, лечение цинакальцетом возобновляется по той же схеме. Если через 6 мес. лечения цинакальцетом в дозе 30 мг/сут кальций крови остается повышенным (более 2,55 ммоль/л), доза цинакальцета удваивается. В случае хорошего контроля кальциемии через 6 мес. доза цинакальцета возвращается к 30 мг/сут, и лечение продолжается еще 6 мес. Если же, несмотря на увеличение дозы цинакальцета, сывороточный кальций остается повышенным (более 2,55 ммоль/л) в течение 12 мес., следует обсудить возможность паратиреоидэктомии (ПТЭ).

### Коррекция дефицита витамина D

KDIGO рекомендует нативный препарат витамина D (водный или масляный раствор колекальциферола) в качестве первой линии терапии для восполнения дефицита кальцидиола в крови (сывороточная концентрация <30 нг/мл) [26]. Для реципиентов со стабильно хорошей функцией почечного трансплантата (СКФ  $\geq$  60 мл/мин) и не имеющих гиперкальциемии рекомендуются стандартные лечебные и профилактические схемы приема витамина D [27]. РКИ VITALE установило безопасное и благоприятное действие большой дозы витамина D<sub>3</sub> у реципиентов с недостаточным содержанием в крови кальцидиола: назначение колекальциферола 100 000 МЕ каждые 2 недели в течение первых 2 мес., затем ежемесячно в течение 22 мес. поддерживали сывороточную концентрацию 25ОНD в диапазоне более 30, но менее 80 нг/мл [28].

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

### Коррекция образа жизни

Рекомендации по изменению образа жизни у реципиентов почечного трансплантата, имеющих риск развития остеопенического синдрома, такие же, как в общей популяции, и включают отказ от курения, минимальное потребление алкоголя, по возможности раннюю мобилизацию после операции, а также регулярные переносимые физические нагрузки.

### Иммуносупрессивная терапия с низкой дозой/ без глюкокортикостероидов (ГКС)

Более чем 10-летний опыт применения схем иммуносупрессивной терапии без ГКС или с быстрой их отменой после операции продемонстрировал снижение риска развития остеопороза у пациентов с трансплантированной почкой. Недавнее исследование с использованием периферической количественной КТ с высоким разрешением подтвердило сохранность минеральной костной массы в центральном скелете через год после трансплантации почки у пациентов, не принимавших ГКС. В то же время потери минеральной плотности в кортикальных костях (радиальная и большеберцовая) были ощутимы и тесно связаны с повышенным уровнем ПТГ. Минеральная плотность трабекулярной кости также оказалась связанной с уровнем ПТГ, но эта связь имела бимодальный характер [29].

Данные о влиянии иммуносупрессивной терапии без ГКС на частоту посттрансплантационных костных переломов ограничены и противоречивы. Анализ американского почечного регистра (United States Renal Data System), включивший 77 430 пациентов, перенесших первичную трансплантацию почки в период с 2000-го по 2006 г., с медианой наблюдения 3,9 года (2,2–5,6), показал, что использование протоколов иммуносупрессивной терапии без ГКС было связано со снижением риска костных переломов на 31%, хотя в другом наблюдении частота костных переломов при такой же схеме терапии составила 27% и оказалась сопоставимой для группы реципиентов, получавших ГКС [30]. В целом же применение протоколов иммуносупрессивной терапии без ГКС или их быстрая отмена после операции, особенно у пациентов с предтрансплантационными остеопенией/остеопорозом, представляется полезным и перспективным клиническим приемом в комплексной профилактике и лечении остеопенического синдрома у пациентов, перенесших трансплантацию почки.



## Лечение посттрансплантационного ГПТ

Существенный вклад в профилактику и лечение остеопенического синдрома у реципиентов почечного трансплантата вносит коррекция посттрансплантационного ГПТ. С этой целью используют медикаментозную терапию или хирургическое удаление ОЦЖ. Нативные препараты и активные метаболиты витамина D самостоятельно и в сочетании с добавкой кальция, поскольку реципиенты почечного трансплантата склонны к отрицательному кальциевому балансу, давно и успешно применяются для профилактики и лечения посттрансплантационного ГПТ, протекающего с гипо- или нормокальциемией. Однако мнение об эффективности этой группы лекарственных средств в плане увеличения минеральной костной массы разделяется не всеми специалистами. Пациентам со сниженной функцией почечного трансплантата (СКФ < 60 мл/мин) целесообразнее назначение активных метаболитов витамина D и их аналогов (кальцитриол, альфа-кальцитриол). Пероральный прием кальцитриола после трансплантации почки снижает концентрацию в крови ПТГ, улучшает содержание минеральной массы в костях, но доказательство об уменьшении риска костных переломов отсутствует [11–13, 31].

Использование селективного активатора рецепторов витамина D – парикальцитола (19-nor-1,23-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>) для коррекции посттрансплантационного ГПТ и обусловленного им остеопенического синдрома остается спорным. Препарат эффективно подавляет секрецию ПТГ, имеет минимальное гиперкальций- и фосфатемическое действие, обладает благоприятными побочными эффектами и успешно используется для профилактики и лечения вторичного ГПТ на додиализных и диализной стадиях ХБП. Согласно прилагаемой к парикальцитолу инструкции, препарат не рекомендован для коррекции посттрансплантационного ГПТ. В последние годы опубликовано всего несколько работ, показавших одинаковую эффективность и безопасность парикальцитола в профилактике и лечении ГПТ у реципиентов почечного трансплантата [32–34]. Авторы убедительно продемонстрировали, что парикальцитол (пероральная форма в дозе 1–2 мкг/сут – 3–4 мкг/нед.) обеспечивает удовлетворительные коррекцию и предупреждение развития посттрансплантационного ГПТ. При этом информация о состоянии костного метаболизма оказалась неоднозначной. Amer H. и соавт. [32], подчеркнув уменьшение частоты персистирующего ГПТ среди реципиентов, принимавших парикальцитол в течение первого посттрансплантационного года, не отметили у них уменьшения частоты остеопении и различия в минеральной плотности костей по сравнению с контрольной группой. В то же время Trillini M. и соавт. [33] у пациентов, получавших па-

рикальцитол на протяжении 6 мес., регистрировали положительную динамику со стороны параметров костного метаболизма (костного изофермента щелочной фосфатазы и остеокальцина в крови, а также деоксипиридолина в моче) и минеральной плотности поясничных позвонков (L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>) и шейки бедра.

В некоторых трансплантологических центрах реципиентам почечного трансплантата с нормо- и гиперкальциемическим ГПТ назначают (off-label use) кальцимиметик (цинакальцет). Препарат, как указывалось выше, не только хорошо контролирует гиперкальциемию, но и подавляет функцию ОЦЖ, не оказывая влияния на функцию пересаженной почки [20, 35]. Однако данные публикаций о влиянии цинакальцета на костный метаболизм оказались противоречивыми. Наблюдательные исследования указывают на увеличение минеральной плотности в кортикальной и трабекулярной костях (шейка бедра, предплечье, позвоночник), а также положительную динамику со стороны маркеров костного метаболизма [16, 36, 37]. В то же время упомянутое выше относительно небольшое по числу включенных в него пациентов (по 57 в каждой группе) и непродолжительное по времени наблюдения (1 год) РКИ вторичной конечной точкой продемонстрировало однотипную для основной (цинакальцет) и контрольной групп динамику минеральной плотности кости в шейке бедра и маркеров костного метаболизма [23].

Многолетний опыт показывает, что потребность в ПТЭ среди реципиентов почечного трансплантата колеблется от половины до нескольких процентов [38–40]. В отличие от диализных больных пока не существует четко разработанных рекомендаций для хирургического лечения ГПТ у реципиентов с трансплантированной почкой. Обосновывая показания к ПТЭ, учитывают определенные нарушения со стороны минерального и костного метаболизма (высокий уровень ПТГ, прогрессирующее снижение минеральной костной массы/костные переломы, гиперкальциемия и др.), а также сложившуюся в данном центре реальную клиническую практику [15, 24, 40].

Сложным, не имеющим четкого ответа остается вопрос, какой уровень ПТГ у реципиентов почечного трансплантата, особенно при сохраняющейся нормокальциемии, следует считать повышенным. Нет также строго оговоренных сроков выполнения ПТЭ в посттрансплантационном периоде [25, 41]. ПТЭ не рекомендуется в раннем послеоперационном периоде, поскольку, с одной стороны, восстановление гомеостаза ПТГ, кальция, фосфора и витамина D у реципиентов ренального трансплантата происходит медленно, особенно при неоптимальной функции почки, с другой – в этот период используется высокая доза ГКС, усиливающих резорбцию кости, ПТГ

же обладает костно-анаболическим действием и в какой-то степени противостоит проапоптотическому эффекту ГКС на остеобласты. В то же время наибольший риск ПТЭ регистрируется именно в первый послеоперационный год [42].

Результаты ПТЭ у реципиентов почечного трансплантата в целом оптимистичны – в большинстве случаев регистрируется усиление активности минерализации кости и накопление минеральной костной массы. Однако информация в отношении функции почечного трансплантата противоречива. Одни авторы указывают на повышение сывороточного креатинина через несколько дней после операции, которое нормализуется в среднем через 12 мес., другие убедительно демонстрируют стабильность функции трансплантированной почки как в ближайшие месяцы после операции, так и в отдаленном периоде, особенно у реципиентов с хорошо функционирующим трансплантатом [38–40]. Функция почечного трансплантата в отдаленном периоде оказалась значительно лучше у реципиентов, перенесших ПТЭ в предтрансплантационном периоде, чем после пересадки почки, а также у реципиентов, перенесших субтотальную или неполную ПТЭ [38].

## Бисфосфонаты

Бисфосфонаты, индуцируя апоптоз и подавляя активность остеокластов, а также предотвращая апоптоз остеобластов и остеоцитов, вызванный ГКС, уменьшают костную резорбцию. Накопленный опыт свидетельствует, что назначение любых бисфосфонатов пациентам в раннем посттрансплантационном периоде обеспечивает у них сохранность минеральной костной массы в позвоночнике и шейке бедра, но доказательство того, что эти препараты уменьшают риск костных переломов, неубедительно.

Опубликованный недавно метаанализ, объединивший самые последние данные из 17 РКИ (1067 пациентов), подтвердил эффективность и безопасность бисфосфонатов у реципиентов с остеопеническим синдромом: их назначение приводило к увеличению минеральной костной массы только в поясничном отделе позвоночника и не влияло на таковую в шейке бедра; они не уменьшали частоту позвоночных и внепозвоночных переломов и не вызывали нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [43]. Другой метаанализ (6 РКИ, 281 пациент) оценил эффективность и безопасность памидроната в течение первого посттрансплантационного года. Назначение препарата ассоциировалось со значительным снижением потери минеральной костной массы в поясничном отделе позвоночника и не влияло на таковую в шейке бедра; он не вызывал каких-либо серьезных побочных эффектов, в том числе со стороны почечного

трансплантата [44]. Целесообразность назначения бисфосфонатов также обосновывается возможной их способностью препятствовать развитию внескелетной (сосудистой) кальцификации, что было давно показано в серии экспериментальных исследований, хотя точный механизм, с помощью которого бисфосфонаты тормозят сосудистую кальцификацию, остается неясным. Небольшое двухлетнее клиническое наблюдение из Японии подтвердило этот факт: на фоне применения алендроната авторы зарегистрировали значительное увеличение минеральной костной массы и отсутствие прогрессирования кальциноза брюшной аорты [45].

Одно из серьезных осложнений терапии бисфосфонатами – развитие адинамической костной болезни, которая и без того преобладает у реципиентов почечного трансплантата. Однако неизвестно, влияет ли дополнительное подавление оборота костной ткани, вызванное бисфосфонатами, на механическую прочность костей. Поэтому профилактическое назначение бисфосфонатов с точки зрения предотвращения потери минеральной костной массы, и возможно, переломов и прогрессирования сосудистой кальцификации, в посттрансплантационном периоде показано. Они хорошо переносятся, безопасны и эффективны для профилактики остеопенического синдрома при условии правильного их дозирования, использования в течение ограниченного периода времени и исключения адинамической костной болезни. И пероральные, и парентеральные бисфосфонаты одинаково активны; внутривенное введение может быть назначено для повышения комплаентности пациентов, при непереносимости приема таблетированной формы препарата. Бисфосфонаты могут быть с осторожностью использованы в первый посттрансплантационный год у пациентов с удовлетворительной функцией пересаженной почки ( $\text{СКФ} > 30\text{--}35 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), имеющих остеопенический синдром или относящихся к группе высокого риска переломов, например, получающих ГКС. Назначения бисфосфонатов следует избегать реципиентам со сниженной функцией почечного трансплантата ( $\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), поскольку они имеют длительный период полураспада, за счет чего опасны развитием адинамической костной болезни. До сих пор не существует единого мнения о продолжительности терапии бисфосфонатами, но так как потери минеральной костной массы максимальны в первый год после трансплантации почки, то назначение препарата в течение 1–1,5 года должно быть достаточным для большинства пациентов.

## Другие лекарственные средства

У реципиентов почечного трансплантата для коррекции остеопенического синдрома используют и другие классы лекарственных средств. Деносу-

маб – полностью гуманизированное высокоспецифичное моноклональное антитело, связывающее RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand – сигнальный протеин, вырабатываемый остеобластами) и предотвращающее его взаимодействие с RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B). В результате снижаются дифференцировка, активность и жизнеспособность остеокластов, и как следствие, подавляется костная резорбция. Деносумаб позволяет осуществлять физиологичную таргетную терапию остеопороза.

Опубликованные к настоящему времени РКИ подтвердили значительно больший, чем у бисфосфонатов, антирезорбтивный потенциал Деносумаба, а также его безопасность у женщин с постменопаузальным остеопорозом, в том числе страдающих ХБП [46]. Показан хороший эффект Деносумаба в сочетании с кальцитриолом у диализных пациентов с тяжелым вторичным ГПТ и выраженным дефицитом минеральной костной массы [47, 48]. В Японии появилось первое сообщение об успешном применении Деносумаба у реципиента почеч-

ного трансплантата с тяжелым рецидивирующим ГПТ, несколько раз подвергшегося хирургическим вмешательствам. У этого больного однократное подкожное введение Деносумаба привело к гипокальциемии, для коррекции которой назначили кальцитриол. Такая лекарственная комбинация привела к снижению в крови уровня ПТГ, нормализации лабораторных маркеров костного метаболизма и стабилизации, а затем к увеличению минеральной плотности костей в течение короткого времени [49]. Сам препарат не оказывает воздействия на ПТГ, но его назначение позволяет использовать большие дозы препаратов витамина D, что контролирует ГПТ и предупреждает развитие индуцированной Деносумабом гипокальциемии. Представляется перспективным применение Деносумаба у реципиентов почечного трансплантата для лечения остеопороза и профилактики переломов, а в комбинации с препаратами витамина D – для коррекции третичного ГПТ. Вместе с тем сугубо теоретический подход не позволяет полностью исключить тот факт, что воздействие Деносумаба на цитокиновую сис-

Таблица 1

**Показания и эффективность лечебно-профилактических подходов при остеопеническом синдроме у пациентов после трансплантации почки [11, 13]**

**Indications and efficacy of therapeutic and preventive approaches for osteopenia in patients after renal transplantation [11, 13]**

Терапия	Показания	Влияние на минеральную костную массу	Уровень доказательности	Влияние на костные переломы	Уровень доказательности
Бисфосфонаты	Пациенты с СКФ > 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , имеющие остеопению или остеопороз в первый год после трансплантации почки после исключения адинамической костной болезни; реципиенты с СКФ > 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , имеющие нормальную минеральную плотность кости, но высокий риск переломов, после исключения адинамической костной болезни	Увеличение в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника	Уровень I/A (РКИ)	Возможно уменьшение риска	Уровень II-3/C (метаанализ)
Активаторы рецепторов витамина D	Стойкий посттрансплантационный ГПТ с низким уровнем кальция; для предотвращения потери минеральной плотности кости у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и ГПТ без гиперкальциемии; пациенты с СКФ > 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и остеопеническим синдромом в первый год после операции, имеющие адинамическую костную болезнь, подтвержденную биопсией кости или костными биомаркерами	Увеличение в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника	Уровень I/A (РКИ)	Возможно уменьшение риска	Уровень II-3/C (метаанализ)
Паратиреоид-эктомия	Стойкий посттрансплантационный ГПТ: 1) с гиперплазией ОЦЖ; 2) гиперкальциемией; 3) ухудшением функции трансплантата; 4) признаками костной болезни /спонтанными переломами, сосудистой кальцификацией, кальцифилаксией	Увеличение	Уровень III/C (наблюдательные, описательные исследования)	Неизвестно	–

*Примечание.* СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ГПТ – гиперпаратиреоз; ОЦЖ – околощитовидные железы.

тему RANK-RANKL-OPG (osteoprotegerin) может привести к подавлению функции иммунной системы и развитию инфекционных, онкологических, а также сердечно-сосудистых заболеваний, риск возникновения которых у реципиентов почечного трансплантата и так велик.

**Кальцитонин.** Единичные исследования по применению кальцитонина у реципиентов почечного трансплантата с остеопорозом показали, что препарат может уменьшить и способствовать восстановлению минеральной костной массы в трабекулярной кости.

**Терипаратид.** Терипаратид – рекомбинантный человеческий ПТГ [ПТГ(1-34)], обладающий костно-анаболическим эффектом, успешно используется для лечения постменопаузального и глюкокортикостероидного остеопороза с высоким риском переломов, но после трансплантации почки данные неубедительны. Препарат показал хорошую эффективность у пациентов с послеоперационным (после ПТЭ) гипопаратиреозом и гипокальциемией [50].

**Заместительная гормональная терапия.** Информация о заместительной гормональной терапии для профилактики и лечения первичного (постме-

Таблица 2

### Терапевтические подходы к коррекции МКН после трансплантации почки [11–13]

#### Therapeutic approaches to the correction of syndrome of mineral and bone disorders after kidney transplantation [11–13]

Терапевтическая опция	Механизм действия	Влияние на:			
		ПТГ/ЩФ	кальций	фосфор	минеральную костную массу
Нативные препараты витамина D (колекальциферол)	Восполнение недостаточности/дефицита витамина D в организме; повышение кишечной абсорбции кальция	?	Повышение	Повышение	Возможно увеличение
Активные метаболиты витамина D и их аналоги (кальцитриол, альфакальцидол)	Подавление ГКС-индуцированного снижения кишечной абсорбции кальция; непосредственное угнетение секреции ПТГ; участие в дифференциации предшественников остеобластов в зрелые клетки; увеличение кишечной абсорбции кальция, фосфора	Снижение	Повышение	Повышение	Увеличение
Селективные активаторы рецепторов витамина D (парикальцитол)	Прямое подавление синтеза ПТГ; нормальная/повышенная кишечная абсорбция кальция, фосфора	Снижение	Отсутствует / повышение	Отсутствует / повышение	Увеличение
Кальцимиметики (цинакальцет)	Аллостерическая модуляция кальций-чувствительных рецепторов; увеличение чувствительности к экстрацеллюлярному кальцию	Снижение	Снижение	Повышение	Возможно увеличение
Бисфосфонаты	Ингибирование остеокластической костной резорбции	Снижение	Снижение	Снижение	Увеличение
Кальцитонин	Ингибирование остеокластической костной резорбции	Отсутствует / снижение	Снижение	Снижение	Снижение потери в трабекулярной кости
Терипаратид	Рекомбинантный человеческий ПТГ с анаболическим костным эффектом	Повышение	Повышение	–	Возможно увеличение в кортикальной кости
Деносумаб	Гуманизированное IgG2 моноклональное антитело, блокирующее остеокластическую костную резорбцию (ингибитор RANKL)	Снижение	Снижение	–	Возможно увеличение
Иммуносупрессивная терапия с редукцией / отменой глюкокортикоидов	Улучшение образования кости; увеличение абсорбции кальция; улучшение метаболизма витамина D	Возможно снижение	Возможно повышение	Возможно повышение	Возможно увеличение
Паратиреоидэктомия	Хирургическое удаление ОЦЖ	Снижение	Снижение	Повышение	Увеличение

*Примечания.* ПТГ – паратиреоидный гормон; ЩФ – щелочная фосфатаза общая после исключения печеночной патологии или ее костный изофермент; RANKL – активатор рецептора ядерного фактора κВ лиганд.



нопаузального) остеопороза у женщин с трансплантационной почкой отсутствует.

В будущем могут появиться новые классы антирезорбтивных лекарственных средств для профилактики и лечения остеопенического синдрома у пациентов после трансплантации почки – ведутся испытания моноклонального антитела к склеростину, селективного ингибитора катепсина К [11, 13].

Таким образом, на сегодняшний день не разработано единого подхода к профилактике и лечению остеопороза и костных переломов у пациентов после трансплантации почки. Одни терапевтические опции подтвердили свою эффективность в плане уменьшения выраженности остеопороза и частоты костных переломов, для других исследования продолжаются. Показания и эффективность лечебно-профилактических подходов при остеопеническом синдроме у реципиентов почечного трансплантата представлены в табл. 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в реальной клинической практике существуют широкие возможности для эффективной профилактики и лечения нарушений минерального обмена и костного метаболизма у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Современные терапевтические подходы к коррекции посттрансплантационных МКН представлены в табл. 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hiemstra TF, Brown AJ, Chaudhry AN, Walsh M. Association of calcium, phosphate and parathyroid hormone with renal allograft function: a retrospective cohort study. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37: 339–345.
2. 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 [PMID: 25649861 doi: 10.1111/ctr12341].
3. 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 [PMID: 24034142 doi: 10.1111/ajt.12425].
4. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJ, de Borst MH. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 1968–1978 [PMID: 23929933 DOI: 10.2215/CJN.01880213].
5. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 956–966 [PMID: 21436289 DOI: 10.1681/ASN.2010080894].
6. Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 831–841 [PMID: 23539758 doi: 10.1681/ASN.2012060614].
7. Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 81–89 [PMID: 25361179 doi: 10.1210/jc.2014-3012].
8. Marcén R, Jimenez S, Fernández-Rodríguez AG, Galeano C, Villafriela JJ, Gomis A et al. Are low levels of 25-hydroxyvitamin D a risk factor for cardiovascular diseases or malignancies in renal transplantation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 Suppl 4: iv47–iv52 [PMID: 23258811 DOI: 10.1093/ndt/gfs508].
9. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1603–1609 [PMID: 21852584 DOI: 10.1681/ASN.2010121251].
10. McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzali B, Goldsmith DJ. Vitamin D in renal transplantation – from biological mechanisms to clinical benefits. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1259–1270 [PMID: 2484007 DOI: 10.1111/ajt.12738].
11. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD – Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Kidney. Dis.* 2013; 61 (2): 310–325.
12. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management Mineral and Bone Disorder after Kidney Transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21 (4): 389–403 [PMID: 22614626 doi: 10.1097/MNH.0b013e3283546ee0].
13. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin. Nephrol.* 2013; 33: 191–203 [PMID: 23465505 doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019].
14. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust M-H et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney. Int.* 2015; 87: 502–528.
15. Ветчинникова ОН, Кантария РО. Терапевтическая тактика при третичном гиперпаратиреозе после трансплантации почки (обзор литературы и клинические наблюдения). *Клиническая нефрология.* 2014; 1: 55–63. Vetchinnikova ON, Kantariya RO. Therapeutic tactics in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. (Review and clinical observations). *Klinicheskaja nefrologija = Russian journal of clinical nephrology.* 2014; 1: 55–63 [English abstract].
16. Ветчинникова ОН, Щербакоева ЕО, Полякова ЕЮ. Цинакалцет в лечении гиперпаратиреоза у реципиентов почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 1: 47–53. Vetchinnikova ON, Shcherbakova EO, Polyakova EYu. Cinacalcet in treatment of hyperparathyroidism in patients of renal graft (clinical observations). *Vestnik trans-*

- plantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2014; 1: 47–53 [English abstract].
17. Guerra R, Auyanet I, Fernandez EJ, Perez MA, Bosch E, Ramirez A et al. Hypercalcemia to persistent hyperparathyroidism in kidney transplant patients: analysis after a year with cinacalcet. *J. Nephrol.* 2011; 24 (01): 78–82. DOI:10.5301/JN.2010.293
  18. Pinho LRS, Ribeiro Santos MJC, Pestana Vasconcelos M. Cinacalcet in the treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Clinical. Nephrology*. 2011; 75 (3): 263–268. DOI:10.5414/CNP75263
  19. Paschoalin RP, Torregrosa JV, Barros X, Duran CE, Campistol JM. Cinacalcet de novo in Persistent Hypercalcemia After Kidney Transplantation Secondary to Hyperparathyroidism: Long-Term Follow-up and Effect of Withdrawal. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44: 2376–2378. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.049>
  20. Courbebaisse M, Diet M, Timsit M-O, Mamzer M-F, Thervet E, Noel L-H et al. Effects of Cinacalcet in Renal Transplant Patients with Hyperparathyroidism. *Am. J. Nephrol.* 2012; 35: 341–348. DOI: 10.1159/000337526
  21. Thiem U, Alois Gess A, Borchhardt K. Long-Term Clinical Practice Experience with Cinacalcet for Treatment of Hypercalcemic Hyperparathyroidism after Kidney Transplantation. *BioMed Research International*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/292654>
  22. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012; 94 (10): 1041–1048.
  23. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K et al. A Randomized Study Evaluating Cinacalcet to Treat Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 2545–2555.
  24. Tillmann F-P, Wächter C, Hansen A, Rump LC, Quack I. Vitamin D and cinacalcet administration pre-transplantation predict hypercalcaemic hyperparathyroidism post-transplantation: a case-control study of 355 deceased-donor renal transplant recipients over 3 years. *Transplantation Research*. 2014; 3: 21–26. doi: 10.1186/s13737-014-0021-5.
  25. Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia*. 2013; 33 (6): 751–757.
  26. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2009; 113: S1 – S130 [PMID: 19644521 DOI: 10.1038/ki.2009.188].
  27. Grober U, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (3): 331–347.
  28. Courbebaisse M, Alberti C, Colas S, Prie D, Souberbielle J-C, Trehuyer J-M, Thervet E. Vitamin D supplementation in renal transplant recipients (VITALE): a prospective, multicentre, double-blind, randomized trial of vitamin D estimating the benefit and safety of vitamin D3 treatment at a dose of 100,000 UI compared with a dose of 12,000 UI in renal transplant recipients: study protocol for a double-blind, randomized, controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 430–443.
  29. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C et al. Kidney Transplantation with Early Corticosteroid Withdrawal: Paradoxical Effects at the Central and Peripheral Skeleton. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 1331–1341.
  30. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G et al. Reduced Fracture Risk With Early Corticosteroid Withdrawal After Kidney Transplant. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (3): 649–659.
  31. Lan G, Xie X, Peng L, Liu L, Song L, Dai H. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. *BioMed. Research. International*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/413169>
  32. Amer H, Griffin MD, Stegall MD, Cosio FG, Park WD, Kremers WK et al. Oral Paricalcitol Reduces the Prevalence of Posttransplant Hyperparathyroidism: Results of an Open Label Randomized Trial. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1576–1585. doi: 10.1002/ajt.12227
  33. Trillini M, Cortinovis M, Ruggerenti P, Loaeza JR, Courville K, Ferrer-Siles C et al. Paricalcitol for Secondary Hyperparathyroidism in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1205–1214. doi: 10.1681/ASN.2013111185
  34. Borrego Utiel FJ, Bravo Soto JA, Merino Pérez MJ, González Carmelo I, López Jiménez V, García Álvarez T et al. Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2015; 35 (4): 363–373. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.018
  35. Torregrosa JV, Morales E, Diaz JM, Crespo J, Bravo J, Gimez G et al. Cinacalcet in the management of normocalcaemic secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation: one-year follow-up multicentre study. *Nefrologia*. 2014; 34 (1): 62–68. doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.12183
  36. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42 (9): 3554–3558. doi:10.1016/j.transproceed.2010.06.027
  37. Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H. The Effect of on Bone Remodeling and Renal Function Transplant Patients With Persistent Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2011; 91 (5). DOI: 10.1097/TP.0b013e31820794431
  38. Park JH, Kang S-W, Jeong JJ, Nam K-H, Chang HS, Chung WY, Park CS. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocrine Journal*. 2011; 58 (10): 827–833.
  39. Ferreira GF, Montenegro FLM, Machado DJ, Ianchez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short- and long-term im-

- pact on renal function. *CLINICS*. 2011; 66 (3): 431–435. DOI:10.1590/S1807-59322011000300012
40. Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2016; 159 (1):172–179.
41. Yang RL, Freeman K, Reinke CE, Fraker DL, Karakoussis GC, Kelz RR et al. Tertiary Hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: Characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation*. 2012; 94:70–76.
42. Akaberi S, Clyne N, Sterner G, Rippe B, Reihner E, Wagner P et al. Temporal trends and risk factors for parathyroidectomy in the Swedish dialysis and transplant population – a nationwide, population-based study 1991–2009. *BMC Nephrol*. 2014; 8 (15): 75–81. doi: 10.1186/1471-2369-15-75.
43. Kan S-L, Ning G-Z, Chen L-X, Zhou Y, Sun J-C, Feng S-Q. Efficacy and Safety of Bisphosphonates for Low Bone Mineral Density After Kidney Transplantation. A Meta-Analysis. *Medicine*. 2016; 95 (5). DOI: 10.1097/MD.0000000000002679
44. Wang Z, Han Z, Tao J, Lu P, Liu X, Wang J et al. Clinical Efficacy and Safety of Pamidronate Therapy on Bone Mass Density in Early Post-Renal Transplant Period: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2014; 9 (9): e108106. doi 10.1371/journal.pone.0108106
45. Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, Shigematsu T. Alendronate as an Effective Treatment for Bone Loss and Vascular Calcification in Kidney Transplant Recipients. *Journal of Transplantation*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/269613>
46. Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Perez RJJ. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014; 99 (10): 3746–3755.
47. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J. Bone Miner. Res*. 2012; 27: 1471–1479.
48. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou K-J, Lee P-T, Fang H-C, Renn J-H. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014; 99: 2426–2432.
49. Wada Y, Iyoda M, Iseri K, Arai-Nunota N, Saito T, Hamada T et al. Combination Therapy of Denosumab and Calcitriol for a Renal Transplant Recipient with Severe Bone Loss due to Therapy-Resistant Hyperparathyroidism. *Tohoku J. Exp. Med*. 2016; 238 (3): 205–212.
50. Nogueira EL, Costa AC, Santana A, Guerra JO, Silva S, Mil-Homens C, Costa AG. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five case reports. *Transplantation*. 2011; 92 (3): 316–320.

Статья поступила в редакцию 27.04.2017 г.  
The article was submitted to the journal on 27.04.2017