

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

О.Н. Ветчинникова, М.Ю. Иванова

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

**Цель исследования.** Оценить распространенность гиперпаратиреоза (ГПТ) и факторы, влияющие на его развитие, у пациентов, перенесших трансплантацию почки. **Материалы и методы.** В когортное наблюдательное одноцентровое исследование включены 97 реципиентов почечного трансплантата (40 мужчин, 57 женщин, возраст  $50 \pm 9$  лет). Критерии включения: длительность посттрансплантационного периода более 12 мес. и стабильная функция почечного трансплантата в течение 3 мес., критерий невключения: терапия витамином D, его аналогами или цинакальцетом. Длительность диализной терапии колебалась от 0 до 132 мес. (медиана 18), вторичный ГПТ до операции имели 46% пациентов. Комплексное лабораторное исследование включало определение сывороточных концентраций паратиреоидного гормона (ПТГ), 25-ОН витамина D, кальция, фосфора, магния, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, креатинина и суточную протеинурию. На этапе диализной терапии использован целевой диапазон ПТГ 130–585 пг/мл, в посттрансплантационном периоде –  $\leq 130$  пг/мл. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитана по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). **Результаты.** По пороговому уровню ПТГ (130 пг/мл) выделены две группы реципиентов: первая – с ГПТ (ПТГ  $> 130$  пг/мл, медиана 203), вторая – без ГПТ (ПТГ  $\leq 130$  пг/мл, медиана 101). Обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, первичному почечному заболеванию, модальности диализной терапии, длительности посттрансплантационного наблюдения и схеме иммуносупрессивной терапии. У реципиентов 1-й и 2-й групп соответственно диализная терапия, медиана ПТГ до трансплантации почки, частота повторной операции и частота немедленной функции почечного трансплантата составили 30 (14; 50) и 14 (6; 28) мес. ( $p = 0,004$ ), 681 (538; 858) и 310 (182; 556) пг/мл ( $p < 0,001$ ), 17% и 2% ( $p = 0,028$ ), 51% и 80% ( $p = 0,005$ ). На момент исследования 72% реципиентов 1-й группы имели рСКФ  $< 60$  мл/мин против 36% – 2-й группы ( $p < 0,001$ ). Среди биохимических параметров ГПТ различия выявлены для сывороточного ионизированного кальция ( $1,32 \pm 0,07$  против  $1,29 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p = 0,017$ ) и активности ЩФ ( $113 \pm 61$  против  $75 \pm 19$  ед/л,  $p = 0,021$ ). Содержание витамина D в крови у пациентов обеих групп было одинаково сниженным –  $14 \pm 4$  и  $15 \pm 6$  нг/мл. **Заключение.** Стойкий ГПТ в отдаленном посттрансплантационном периоде достигает 48,5%. Факторами риска его развития явились длительность диализной терапии более 18 мес., наличие вторичного ГПТ до операции, повторная трансплантация почки, отсроченная функция пересаженной почки, рСКФ почечного трансплантата менее 60 мл/мин.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, гиперпаратиреоз, функция почечного трансплантата.

## PREVALENCE AND RISK FACTORS OF POST-KIDNEY TRANSPLANT HYPERPARATHYROIDISM: A SINGLE-CENTER STUDY

O.N. Vetchinnikova, M.Yu. Ivanova

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to assess the prevalence of hyperparathyroidism (HPT) and the factors affecting its development in kidney transplant recipients. **Materials and methods.** The single-center observational cohort study included 97 kidney transplant recipients – 40 men, 57 women, age  $50 \pm 9$  years. Inclusion criteria: more than 12 months

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

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

of post-transplant period, 3 months of stable renal transplant function. Non-inclusion criterion: therapy with vitamin D, with its alternatives or with cinacalcet. Dialysis ranged from 0 to 132 months (median 18); 46% of patients had pre-operative secondary HPT. A comprehensive laboratory study included evaluation of serum concentrations of parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D, calcium, phosphorus, magnesium, total alkaline phosphatase (ALP) activity, albumin, creatinine and daily proteinuria. At the dialysis stage, the target PTH range of 130–585 pg/ml was used, in the post-transplant period –  $\leq 130$  pg/ml. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula. **Results.** Patients were divided into two groups based on PTH threshold level (130 pg/ml): the first with HPT (PTH  $>130$  pg/ml, median 203), the second without HPT (PTH  $\leq 130$  pg/ml, median 101). Both groups were comparable in terms of gender, age, primary renal disease, dialysis modality, post-transplant follow-up, and immunosuppressive therapy regimen. In group 1 and group 2 recipients, dialysis therapy, pre-transplant median PTH level, incidence of reoperation and incidence of immediate renal graft function were 30 (14; 50) and 14 (6; 28) months ( $p = 0.004$ ), 681 (538; 858) and 310 (182; 556) pg/ml ( $p < 0.001$ ), 17% and 2% ( $p = 0.028$ ), 51% and 80% ( $p = 0.005$ ), respectively. At the time of the study, 72% of group 1 recipients had eGFR  $<60$  ml/min, versus 36% of group 2 ( $p < 0.001$ ). Among HPT biochemical parameters, there were differences for ionized serum calcium ( $1.32 \pm 0.07$  versus  $1.29 \pm 0.04$  mmol/l,  $p = 0.017$ ) and ALP activity ( $113 \pm 61$  versus  $75 \pm 19$  u/l,  $p = 0.021$ ). Serum vitamin D in both groups reduced in equal measures –  $14 \pm 4$  and  $15 \pm 6$  ng/ml. **Conclusion.** Persistent HPT in the long-term post-transplant period reaches 48.5%. Risk factors for its development included dialysis for more than 18 months, pre-operative secondary HPT, repeated kidney transplantation, delayed graft function, and eGFR  $<60$  ml/min.

*Keywords: kidney transplantation, hyperparathyroidism, kidney graft function.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является наилучшим методом в системе заместительной почечной терапии у больных хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии, обеспечивая им высокий уровень медицинской и социальной реабилитации. Отечественные и зарубежные публикации последних лет свидетельствуют об устойчивом росте числа трансплантаций почки и о высокой одно- и пятилетней выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов [1–3].

Успешная трансплантация почки нивелирует сложные эндокринно-метаболические нарушения, в частности, вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – свойственное и часто встречаемое осложнение ХБП. Вторичный ГПТ – эндокринопатия, проявляющаяся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), тесно связана с вызванными снижением функции почек изменениями со стороны гормонального гомеостаза, кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма [4, 5]. Спонтанное разрешение ГПТ наблюдается более чем у половины пациентов, перенесших трансплантацию почки, однако этот процесс медленный, особенно при изначальной субоптимальной функции трансплантата, и происходит не у всех. В первые месяцы послеоперационного периода уменьшение функциональной массы околощитовидных желез (ОЩЖ) приводит к быстрому, примерно на половину, снижению ПТГ в крови, в последующем процесс замедляется, поскольку паратиреоциты имеют большую продолжительность жизни, ежегодно обновляется приблизительно всего 5% клеток [6, 7].

Посттрансплантационный ГПТ оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни реципиентов и почечного трансплантата.

Установлена связь повышенного уровня ПТГ (более 140 пг/мл через 2,5–3 мес. после операции) с развитием сердечно-сосудистых осложнений, костных переломов, потерей трансплантата, увеличением риска общей смертности [8–12]. По данным нескольких источников, распространенность ГПТ у реципиентов почечного трансплантата колеблется в широком диапазоне: она выше в первый год после операции и меньше в последующий период. Одни авторы сообщили о 40–50% реципиентов с уровнем ПТГ в крови в первый послеоперационный год более 130 пг/мл, другие – только о 18%; через несколько лет после трансплантации почки от 17% до трети реципиентов имели ГПТ [8, 13–15]. Анализируются разнообразные факторы риска развития посттрансплантационного ГПТ – в отношении одних получены убедительные данные, в отношении других исследования продолжаются [13, 15–18]. Обращает внимание немногочисленность информации о ГПТ после трансплантации почки, которая представлена исключительно в зарубежных публикациях. Отечественные исследования, направленные на анализ частоты, возможных факторов риска развития ГПТ после трансплантации почки, подходов к его профилактике и коррекции, почти не проводились, при том что число подобных операций ежегодно увеличивается.

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности ГПТ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и определение факторов риска, способствующих его развитию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когортное, наблюдательное исследование проведено на базе хирургического отделения транс-

плантации почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». В исследование включены 97 пациентов, перенесших трансплантацию трупной почки; их характеристика представлена в табл. 1.

Критериями включения в исследование явились длительность посттрансплантационного периода более 12 мес. и стабильная функция почечного трансплантата в течение 3 мес., критерием не включения – терапия витамином D, его аналогами или цинакальцетом. Всем пациентам выполнялась трупная трансплантация почки. Индукционная иммуносупрессивная терапия включала введение базиликсимаба в суммарной дозе 40 мг и метилпреднизолона в

суммарной дозе 1,5 г, базисная – преднизолон (30 мг/сут с последующим снижением дозы до поддерживающей – 5–10 мг/сут), ингибитор кальциневрина (циклоsporин А, такролимус под контролем плазменной концентрации препарата), препарат группы микофенолатов.

Комплексное лабораторное исследование включало определение ПТГ (два последовательных измерения) и витамина D (25-ОН витамин D) (в осенне-зимний период) в плазме крови хемилюминесцентным иммуноанализом на системе ARCHITECT (США), сывороточных концентраций электролитов, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, параметров азотистого метаболизма и концентрацию белка в моче стандартными методиками. Целевым диапазоном ПТГ крови на этапе диализной терапии

Таблица 1

**Демографическая и клиническая характеристика пациентов на момент трансплантации почки**  
**Demographic and clinical characteristics of patients at the time of kidney transplantation**

Параметр	Все пациенты (n = 97)
Возраст, лет	50 ± 9
Мужчин / Женщин, n (%)	40/57 (41/59)
Индекс массы тела, кг/см <sup>2</sup>	25,8 ± 4,3
Первичное почечное заболевание, n (%)	
Хронический гломерулонефрит, в том числе при системной красной волчанке и системных васкулитах	56 (58)
Врожденная наследственная нефропатия (включая поликистоз почек)	28 (29)
Хронический интерстициальный нефрит	5 (5)
Другая/неизвестная нефропатия	8 (8)
Модальность диализа, n (%)	
Гемодиализ	60 (62)
Перитонеальный диализ	22 (23)
Гемодиализ + перитонеальный диализ	8 (8)
Без диализа	7 (7)
Продолжительность диализной терапии, мес.	18 (6; 35)
Повторная трансплантация почки, n (%)	9 (9)
Гиперпаратиреоз до трансплантации почки, n (%)	45 (46)
– легкого течения (ПТГ 595–800 пг/мл)	26 (27)
– среднетяжелого течения (ПТГ 801–1000 пг/мл)	5 (5)
– тяжелого течения (ПТГ >1000 пг/мл)	14 (14)
Длительность посттрансплантационного периода на момент обследования, мес.	21 (12; 37)
Функция почечного трансплантата, n (%)	
Немедленная	64 (66)
Отсроченная	33 (34)
Минимальный креатинин крови после операции, мкмоль/л	114 ± 35
рСКФ через месяц (при выписке из стационара), мл/мин	66 ± 22
Поддерживающая иммуносупрессивная терапия, n (%)	
Стероиды	94 (97)
Циклоспорин А	15 (16)
Такролимус	82 (85)
Препараты группы микофенолатов	97 (100)

*Примечание.* ПТГ – паратиреоидный гормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI).

*Note.* ПТГ – parathyroid hormone; рСКФ – estimated glomerular filtration rate (according to the formula CKD-EPI).

избран 130–585 пг/мл [19], в посттрансплантационном периоде – не превышающим верхнюю границу референсного диапазона (11–65 пг/мл) в два раза ( $\leq 130$  пг/мл) [8, 15]. Проведен перерасчет сывороточной концентрации кальция на сывороточную концентрацию альбумина [20]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитана по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [19]).

Статистический анализ материала выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17,0 («SPSS Inc», США). 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 долей (%) и абсолютных чисел (n). Для сравнения количественных данных использованы критерий Манна–Уитни (для сравнений независимых переменных) и критерий  $\chi$ -квадрат для качественных признаков. Оценка силы связи между количественными признаками проведена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения вероятности в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска рассчитывался относительный риск с определением границ доверительного интервала (95% ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Плазменный уровень ПТГ у наблюдаемых пациентов колебался от 57 до 520 пг/мл, только у четверых он находился в интервале референсного диапазона (11–65 пг/мл). По уровню ПТГ в крови все пациенты были разделены на две группы. В первую группу

включены 47 (48,5%) реципиентов с плазменным содержанием ПТГ более 130 пг/мл, во вторую – 50 (51,5%) реципиентов с плазменным содержанием ПТГ  $\leq 130$  пг/мл. Таким образом, частота ГПТ в данной когорте реципиентов почечного трансплантата составила 48,5%. Она оказалась одинаковой при различной длительности посттрансплантационного периода – от одного года до шести лет (рис. 1). Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

Обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, первичному почечному заболеванию, модальности диализной терапии, обе группы имели одинаковую длительность посттрансплантационного наблюдения до момента включения в исследование и сопоставимую схему поддерживающей иммуносупрессивной терапии. У реципиентов с диагностированным ГПТ регистрировались более длительный стаж диализной терапии и повторная трансплантация почки в анамнезе. Большая доля пациентов из этой группы имели вторичный ГПТ на этапе ожидания трансплантации почки, а также более высокий усредненный уровень ПТГ в крови; определялась прямая ассоциация между пред- и посттрансплантационным уровнем ПТГ ( $r = 0,551$ ,  $p < 0,001$ ). Различия между группами установлены и со стороны исходной функции почечного трансплантата. К моменту проведения обследования пациентов существенные различия в функции почечного трансплантата между обеими группами сохранялись: медиана сывороточного уровня креатинина у реципиентов с ГПТ составила 135 (110; 173) мкмоль/л, у реципиентов без ГПТ – 110 (80; 124) мкмоль/л ( $p = 0,0002$ ), медиана рСКФ соответственно 50 (34; 63) и 62 (49; 84) мл/мин ( $p = 0,0007$ ), суточная протеинурия соответственно 0,3 (0,2; 0,5) и 0,2 (0,1; 0,2) г ( $p = 0,04$ ) (рис. 2). Установлена прямая корреляционная зависимость сывороточного ПТГ с сывороточным уровнем минимального после трансплантации почки креатинина ( $p < 0,001$ ) и сывороточным уровнем креатинина на момент обследования ( $p < 0,001$ ), а также уровнем суточной протеинурии ( $p = 0,003$ ) и обратная – с рСКФ через месяц после трансплантации ( $p = 0,001$ ) и на момент обследования пациентов ( $p < 0,001$ ).

Разделение пациентов по стадиям ХБП показало следующее (рис. 3). Среди реципиентов с диагностированным ГПТ частота ХБП 1-й стадии была на порядок меньше, чем среди реципиентов без ГПТ ( $p = 0,014$ ). В целом 34 (72%) пациента с ГПТ имели рСКФ  $< 60$  мл/мин против 18 (36%) пациентов в группе без ГПТ ( $p < 0,001$ ).

Факторами риска развития ГПТ в посттрансплантационном периоде явились длительность диализной терапии более 18 мес. и наличие вторичного ГПТ на этом этапе, выполнение повторной трансплантации

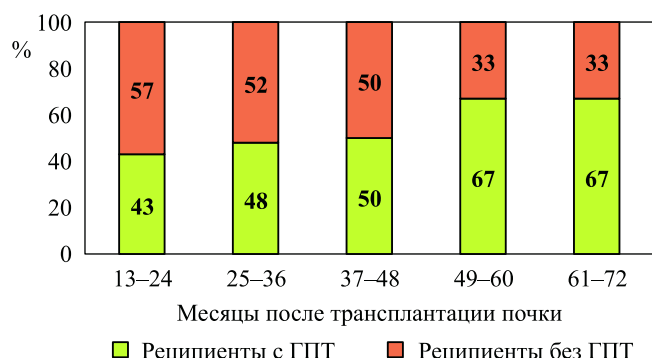


Рис. 1. Частота ГПТ в различные сроки после трансплантации почки

Fig. 1. The frequency of HPT at various times after kidney transplantation



почки, отсроченная функция пересаженной почки, рСКФ почечного трансплантата менее 60 мл/мин в отдаленные сроки (табл. 3).

При лабораторном обследовании у реципиентов первой группы чаще регистрировались сдвиги со стороны кальций-фосфорного обмена, выражающиеся в

гиперкальциемии и гипофосфатемии, а также повышенная сывороточная активность общей щелочной фосфатазы (табл. 4). Сывороточное содержание ПТГ находилось в прямой корреляционной зависимости с сывороточным уровнем ионизированного кальция ( $p < 0,001$ ) и активностью щелочной фосфатазы ( $p =$

Таблица 2

**Клиническая характеристика реципиентов почечного трансплантата, имеющих и не имеющих ГПТ**

**Clinical characteristics in renal transplant recipients with and without hyperparathyroidism**

Параметр	Реципиенты почечного трансплантата		p
	ПТГ >130 пг/мл (n = 47)	ПТГ ≤130 пг/мл (n = 50)	
ПТГ, пг/мл	203 (164; 302)	101 (83; 114)	<0,001
Возраст, лет	44 ± 9	45 ± 9	н. д.
Мужчин / Женщин, n	22/25	18/32	н. д.
Индекс массы тела, кг/см <sup>2</sup>	24,2 ± 4,6	25,3 ± 4,1	н. д.
Первичное почечное заболевание, n (%)			
Хронический гломерулонефрит, в том числе при системной красной волчанке и системных васкулитах	30 (64)	26 (52)	н. д.
Врожденная наследственная нефропатия (включая поликистоз почек)	10 (21)	18 (36)	
Хронический интерстициальный нефрит	4 (9)	1 (2)	
Другая/неизвестная нефропатия	3 (6)	5 (10)	
Модальность диализа, n (%)			
Гемодиализ	31 (66)	29 (58)	н. д.
Перитонеальный диализ	8 (17)	14 (28)	
Гемодиализ + перитонеальный диализ	5 (11)	3 (6)	
Отсутствие диализа	3 (6)	4 (8)	
Продолжительность диализной терапии, мес.	30 (14; 50)	14 (6; 28)	0,004
Повторная трансплантация почки, n (%)	8 (17)	1 (2)	0,028
Пациенты с ПТГ >585 пг/мл, n (%)	33 (70)	12 (24)	<0,001
ПТГ крови, пг/мл	681 (538; 858)	310 (182; 556)	<0,001
Длительность посттрансплантационного периода на момент обследования, мес. (мин.–макс.)	26 (14; 44)	19 (15; 35)	н. д.
Доля пациентов с длительностью, n (%)			
13–24 мес.	22 (47)	29 (58)	н. д.
25–36 мес.	10 (21)	11 (22)	
37–48 мес.	5 (11)	5 (10)	
49–60 мес.	8 (17)	4 (8)	
61–72 мес.	2 (4)	1 (2)	
Функция почечного трансплантата			
Немедленная	24 (51)	40 (80)	0,005
Отсроченная	23 (49)	10 (20)	
Минимальный креатинин крови после операции, мкмоль/л	133 ± 42	97 ± 22	0,002
рСКФ при выписке (через месяц), мл/мин	57 ± 21	74 ± 20	<0,001
Поддерживающая иммуносупрессивная терапия, n (%)			
Стероиды	46 (98)	48 (96)	н. д.
Циклоспорин А	4 (9)	11 (22)	
Такролимус	43 (91)	39 (78)	
Препараты группы микофенолатов	47 (100)	50 (100)	

*Примечание.* ПТГ – паратиреоидный гормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ); н. д. – различия недостоверны.

*Note.* ПТГ – parathyroid hormone; рСКФ – estimated glomerular filtration rate (according to the formula СКД-ЕРІ), н. д. – unreliable differences.

0,003), но не коррелировало с сывороточным содержанием общего кальция, фосфора и магния. Содержание витамина D в крови у пациентов обеих групп было одинаково сниженным – у половины определялось умеренное (недостаточность) и у половины – значительное (дефицит) его снижение.

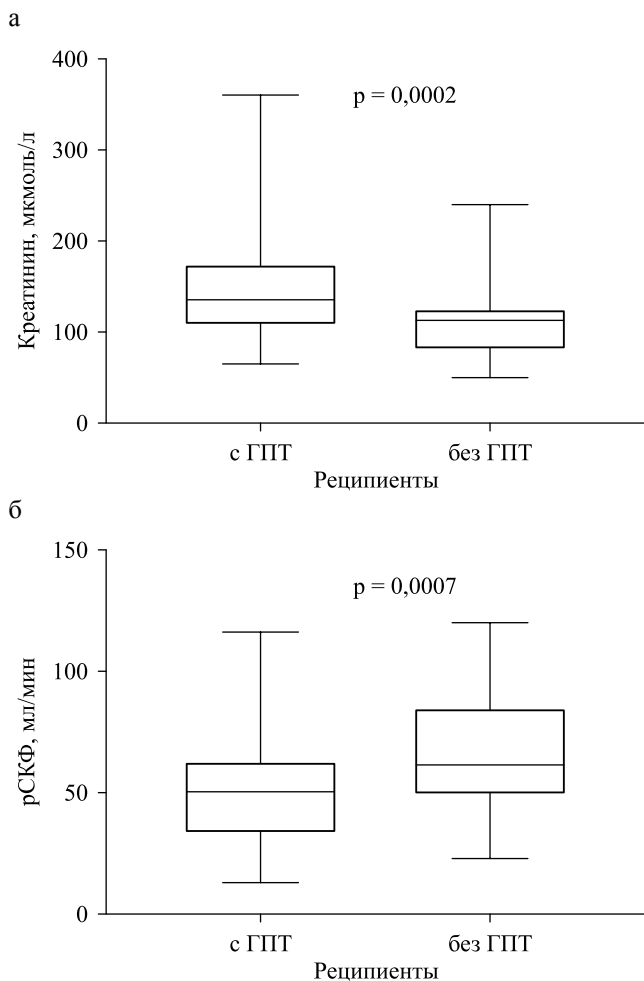


Рис. 2. Функция почечного трансплантата у реципиентов с ГПТ и без него: а – концентрация креатинина крови; б – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Fig. 2. Renal transplant function in recipients with and without HPT: а – blood creatinine concentration; б – estimated glomerular filtration rate

### ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение встречаемости посттрансплантационного ГПТ представляет определенную сложность. Опубликованная информация по этому вопросу немногочисленна и достаточно противоречива. Это отчасти связано, во-первых, с восстановлением гормонально-метаболического баланса в течение первого года после успешной трансплантации почки, во-вторых, с отсутствием четкого определения целевого диапазона ПТГ в отличие от додиализной и диализной популяции пациентов. Получены данные, свидетельствующие о более высоком целевом уровне ПТГ в крови у реципиентов почечного трансплантата, чем у пациентов с ХБП с аналогичными значениями СКФ. В связи с этим надежная оценка функции ОЩЖ проводится не ранее чем через 12 мес. после трансплантации почки, в качестве диагностического порога для устойчивого ГПТ используется уровень ПТГ в крови более 130 пг/мл [8, 10, 13]. Согласно нашему исследованию, при соблюдении указанных условий частота ГПТ у реципиентов почечного трансплантата в отдаленном периоде (через 1–6 лет после операции) составила 48,5%. Похожие данные приводятся и другими коллективами авторов [8, 15].

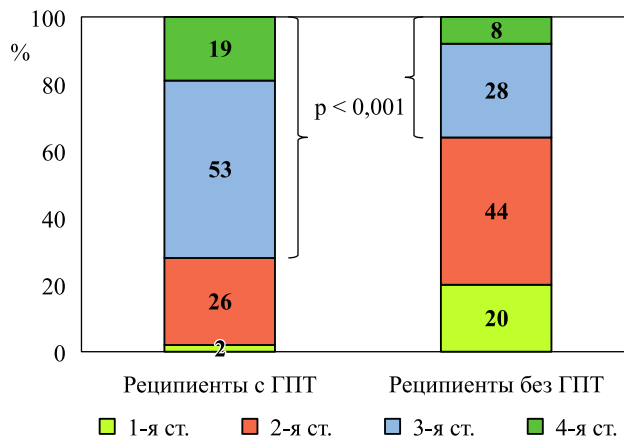


Рис. 3. Стадии ХБП у реципиентов с ГПТ и без него

Fig. 3. CKD stages in recipients with and without HPT

Таблица 3

#### Влияние различных факторов на развитие ГПТ у пациентов после трансплантации почки Impact of various factors on the development of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation

Фактор	Частота в группе с ГПТ (n = 47)	Частота в группе без ГПТ (n = 50)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Длительность диализной терапии >18 мес.	31 (66%)	19 (38%)	1,736 [1,169; 2,659]	0,0082
ПТГ >585 пг/мл	33 (70%)	12 (24%)	2,926 [1,785; 5,046]	<0,0001
Повторная трансплантация почки	8 (17%)	1 (2%)	8,511 [1,467; 51,52]	0,0137
Отсроченная функция почечного трансплантата	23 (49%)	10 (20%)	1,567 [1,584; 9,868]	0,0049
рСКФ <60 мл/мин	34 (72%)	18 (36%)	2,009 [1,362; 3,089]	0,0005

**Биохимические параметры ГПТ у реципиентов почечного трансплантата**  
**Biochemical parameters of hyperparathyroidism in renal transplant recipients**

Параметр	Реципиенты почечного трансплантата		p
	ПТГ >130 пг/мл (n = 47)	ПТГ ≤130 пг/мл (n = 50)	
ПТГ, пг/мл	203 (164; 302)	101 (83; 114)	<0,001
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,32 ± 0,07	1,29 ± 0,04	0,017
Гиперкальциемия (Ca <sup>++</sup> >1,31 ммоль/л), n (%)	18 (38)	4 (8)	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	н. д.
Гиперкальциемия (Ca >2,6 ммоль/л), n (%)	8 (17)	1 (2)	0,03
Фосфор, ммоль/л	1,02 ± 0,20	1,01 ± 0,11	н. д.
Гипофосфатемия (P <0,81 ммоль/л), n (%)	11 (23)	3 (6)	0,032
Щелочная фосфатаза (общая), ед/л (норма 31–120 ед/л)	113 ± 61	75 ± 19	0,021
Гиперферментемия, n (%)	8 (17)	1 (2)	0,028
Магний, ммоль/л	0,79 ± 0,08	0,76 ± 0,07	н. д.
Гипомагниемия (Mg <0,70 ммоль/л), n (%)	8 (17)	7 (14)	н. д.
Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 150–420 мкмоль/л)	404 ± 62	375 ± 63	0,068
Гиперурикемия, n (%)	18 (38)	10 (20)	0,078
Витамин D (кальцидиол), нг/мл	14 ± 4	15 ± 6	н. д.
Нормальный уровень (витамин D >30 нг/мл), n (%)	1 (2)	1 (2)	
Недостаточность (витамин D 15–30 нг/мл), n (%)	21 (45)	21 (42)	
Дефицит (витамин D <15 нг/мл), n (%)	25 (53)	28 (56)	

*Примечание.* ПТГ – паратиреоидный гормон; н. д. – различия недостоверны.

*Note.* ПТГ – parathyroid hormone; н. д. – unreliable differences.

Это свидетельствует о том, что ГПТ является проблемой не только для диализной категории пациентов, но и сохраняет свою актуальность у реципиентов почечного трансплантата. Высокая распространенность ГПТ в центрах трансплантации почки подчеркивает важность динамического мониторинга функции ОЩЖ и связанной с ней параметров минерального и костного обменов. Необходимость регулярного лабораторного обследования диктуется также отсутствием ранних клинических проявлений ГПТ.

Ведущим фактором риска, связанным с ГПТ после трансплантации почки, рассматривается существование вторичного ГПТ на этапе, предшествующем операции [8, 13, 17]. Результат нашего исследования в полной мере согласуется с этим заключением. У пациентов, имеющих среднетяжелый/тяжелый ГПТ перед трансплантацией почки, даже при оптимальной функции почечного трансплантата высока вероятность персистенции заболевания. ГПТ в послеоперационном периоде обусловлен сформировавшейся на этапе диализной терапии узловой гиперплазией ОЩЖ, сопровождающейся снижением экспрессии кальций-чувствительных рецепторов и рецепторов к витамину D и не способной к полной инволюции после успешной трансплантации почки. Третичный ГПТ привлекает наибольшее внимание нефрологов, наблюдаемых реципиентов почечного трансплантата. Его отличительной чертой является гиперкальциемия, клинические проявления которой варьируют

от полного их отсутствия до тяжелого поражения сердечной, костно-мышечной, нервной систем и почечного трансплантата. Именно с повышенным уровнем ПТГ после, а также до операции связывают гиперкальциемию, регистрируемую в 5–10–15% случаев на первом году после трансплантации почки [21–24]. Мы также наблюдали пациентов с повышенным сывороточным кальцием, которых в первой группе было больше, чем во второй группе, но прямая зависимость была установлена только между ПТГ и ионизированным кальцием, что подчеркивает необходимость определения данной фракции, т. к. измерение общего кальция может занижать диагноз гиперкальциемии [6].

Другой серьезный фактор развития/прогрессирования посттрансплантационного ГПТ, установленный в ходе нашего исследования – субоптимальная функция пересаженной почки в раннем послеоперационном периоде или сформировавшаяся в последующие годы. Очевидно, что и в том, и другом случае она приводит к такому же комплексу гормонально-метаболических нарушений и формированию ГПТ по тем же механизмам, что и при прогрессировании ХБП [4, 5]. Имеются публикации о взаимозависимости функции почечного трансплантата и функции ОЩЖ, равно как и обратное мнение – об отсутствии подобной связи [23, 25, 26]. Такая ситуация возможна у реципиентов с третичным ГПТ, который может

иметь место при хорошо функционирующем почечном трансплантате.

Секреция ПТГ тесно связана с содержанием в организме витамина D и магния – их низкая сывороточная концентрация стимулирует функцию ОЩЖ [27]. Снижение сывороточного магния после трансплантации почки вследствие торможения его канальцевой реабсорбции инициируется ингибиторами кальциневрина и в большей степени характерно для раннего послеоперационного периода [28]. В ходе нашего исследования, которое проведено в отдаленный период после трансплантации почки, не выявлено взаимосвязи между плазменным уровнем ПТГ и содержанием в крови магния. В то же время известно, что сывороточный магний не является надежным маркером его содержания в организме и при нормальном его уровне в крови возможна магниевая недостаточность [27]. Не установлено также взаимосвязи между плазменными концентрациями ПТГ и витамина D в отличие от исследования Timalsina S. et al. [18]. Более того, витамин D у всех реципиентов и с нормальной и с гиперфункцией ОЩЖ был ниже принятого в общей популяции целевого диапазона [29]. Однако сывороточный уровень витамина D (кальцидиола) не отражает содержания в крови его активной формы – D-гормона (кальцитриола), а является лишь оптимальным индикатором обеспеченности им организма.

Рассматривается возможная роль в развитии посттрансплантационного ГПТ высокого индекса массы тела у реципиентов. Основанием для этого послужили данные о стимулирующем секретию ПТГ действии лептина [30]. В своем исследовании Perrin P. et al. [8] установили существенное различие в индексе массы тела у пациентов с нормальной и повышенной функцией ОЩЖ через три месяца после трансплантации почки, но мы не зарегистрировали подобного различия, что, вероятно, объясняется малой выборкой и/или отдаленным сроком наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойкий ГПТ (вторичный/третичный) – распространенное заболевание в отдаленном периоде после трансплантации почки. К факторам, влияющим на его развитие, относятся длительная диализная терапия, наличие вторичного ГПТ до операции, повторная трансплантация почки, отсроченная функция пересаженной почки, рСКФ почечного трансплантата менее 60 мл/мин. При динамическом амбулаторном наблюдении за реципиентами почечного трансплантата необходим регулярный мониторинг функции ОЩЖ и биохимических параметров ГПТ. Проведение рациональных профилактических и лечебных мероприятий при посттрансплантационном ГПТ включает правильное ведение вторичного ГПТ в предоперационном периоде и поддержание сыво-

роточного уровня ПТГ, соответствующего функции почечного трансплантата, реальная клиническая практика подтверждает правильность рекомендуемой тактики [31].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 7–32. *Gautier SV, Khomyakov SM. Donation and organ transplantation in the Russian Federation in 2018. 11<sup>th</sup> report of National Register. Vestnik transplantologii i iskusstvennikh organov. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 7–32. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32. [In Russ, English abstract].
2. Бикбов БТ, Томили娜 НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая. *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (2): 98–164. *Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. Report of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Part II. Nefrologiya i dializ. Russian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2016; 18 (2): 98–164. [In Russ, English abstract].
3. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23 (5): 281–286. doi.org/10.1053/j.ackd.2016.07.001.
4. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 913–921. doi: 10.2215/CJN.06040710.
5. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2013; 16 (1): 64–68. doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012.
6. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2013; 33: 191–203. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019.
7. Lou I, Foley D, Odorico SK. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? *Ann Surg*. 2015; 262 (4): 653–659.
8. 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.



9. 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.
10. 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.
11. Pihlstrom 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.org/10.1097/tp.00000 0000000583.
12. Moiz A, Javed T, Garces J, Dornelles A, Staffeld-Coit C. Posttransplant nephrocalcinosis is associated with poor renal allograft function: a single-center experience. *Ochsner J.* 2015 Spring; 15 (1): 25–29.
13. 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.
14. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant.* 2014; 28 (2): 161–165. doi.org/10.1111/ctr.12291.
15. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Visger JV, Deng H et al. A prospective Cohort Study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 184–193. doi: 10.1097/TP.0000000000000823.
16. Tillmann F-P, Wächtler 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.
17. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2017; 49, Issue 1: 53–56. doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.10.011.
18. Timalsina S, Sigdel MR, Baniya S, Subedee S. Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross sectional study. *BMC Nephrol.* 2018; 22; 19 (1): 290–295. doi: 10.1186/s12882-018-1088-x.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supp.* 2013; 3 (1): 1–150. doi: 10.1038/ki.2009.188.
20. 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.
21. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I et al. Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: A one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial.* 2011; 15 (5): 481–487. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00932.x.
22. Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia.* 2013; 33 (6): 751–757.
23. Amin T, Coates TP, Barbara J, Hakendorf P, Karin N. Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: A single centre study. *Int J Nephrology.* 2016; 7126290. doi.org/10.1155/2016/7126290.
24. Nanmoku K, Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Yagisawa T. Prevalence and predictors of early hypercalcemia after kidney transplantation: a nested case-control study within a cohort of 100 patients. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23 (2): 268–274. doi: 10.1007/s10157-018-1627-6.
25. García V, Sánchez-Agosta V, Agüera LM, Calle O, Navarro MD, Rodríguez A, Aljama P. Influence of pre-kidney transplant secondary hyperparathyroidism on later evolution after renal transplantation. *Transplantation.* 2018; 102: S535.
26. Al-Moasseb Z, Aitken E. Natural history of serum calcium and parathyroid hormone following renal transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48 (10): 3285–3291. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.09.050.
27. Erem S, Atfi A, Razzaque MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2019; 193: 8p.105400. doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
28. 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. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283546ee0.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–1930.
30. Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Acton A et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxy vitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1655–1662. doi: 10.1210/jc.2011-2280.
31. Perrin P, Kiener C, Javier RM, Braun L, Cognard N, Gautier-Vargas G et al. Changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017; 101 (8): 1897–1905. doi: 10.1097/TP.0000000000001449.

Статья поступила в редакцию 6.02.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 6.02.2020