

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-2-137-152

Трансплантация почки и гиперпаратиреоз**О.Н. Ветчинникова***ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Контактная информация: Ольга Николаевна Ветчинникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Дата поступления статьи: 01.03.2017

Успешная трансплантация почки нивелирует эндокринно-метаболические нарушения, предрасполагающие к формированию закономерного для хронической болезни почек осложнения – гиперпаратиреоза, однако процесс восстановления минерально-костных нарушений замедлен. Наибольшая частота посттрансплантационного гиперпаратиреоза регистрируется в первый послеоперационный год. К факторам риска его развития или персистенции относят высокие уровни в крови паратиреоидного гормона, кальция, фосфора и (или) щелочной фосфатазы, длительную диализную терапию, тяжелый гиперпаратиреоз в предоперационном периоде, дефицит витамина D, субоптимальную функцию трансплантированной почки, а также ранее перенесенную реципиентом субтотальную или неполную паратиреоидэктомию. Характерными клиническими и лабораторными признаками посттрансплантационного гиперпаратиреоза являются поражения костей, почечного трансплантата, гиперкальциемия и гипофосфатемия. Диагностический алгоритм включает динамическое определение маркеров минерального и костного метаболизма, минеральной плотности кости и визуализацию околощитовидных желез. Коррекцию посттрансплантационного гиперпаратиреоза проводят хирургическим путем или медикаментозными средствами. Анализируют показания, объем и сроки выполнения паратиреоидэктомии. Обсуждается применение препаратов нативного витамина D, его аналогов и кальцимитетиков.

Ключевые слова: трансплантация почки, гиперпаратиреоз, топическая диагностика, паратиреоидэктомия, витамин D

Ветчинникова О.Н. Трансплантация почки и гиперпаратиреоз. *Трансплантология*. 2017;9(2):137–152. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-2-137-152**Kidney transplantation and hyperparathyroidism****O.N. Vetchinnikova***Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia*Correspondence to: Olga N. Vetchinnikova, Dr. Med. Sci., Senior Researcher of Surgical Department of Transplantation and Dialysis at Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Received: 1 March 2017

Successful kidney transplantation eliminates endocrine and metabolic disorders that predispose to the development of hyperparathyroidism, the complication typical for the chronic kidney disease; but the process of recovery from mineral and bone disorders is slowed down. The highest incidence of post-transplant hyperparathyroidism is recorded in the first postoperative year. The risk factors for its development or persistence include the high blood levels of parathyroid hormone, calcium, phosphorus, and/or alkaline phosphatase, a prolonged dialysis therapy, severe hyperparathyroidism in the preoperative period, vitamin D deficiency, a suboptimal transplanted kidney function, and also the recipient's previous history of subtotal or incomplete parathyroidectomy. The characteristic clinical and laboratory signs of post-transplant hyperparathyroidism are bone lesions, kidney graft abnormalities, hypercalcemia, and hypophosphatemia. The diagnostic algorithm includes monitoring the markers of mineral and bone metabolism, determining the bone mineral density, and imaging of thyroid glands. Correction of post-transplant hyperparathyroidism is performed surgically or pharmacologically. The article specifies the indications to, the extent and timing of parathyroidectomy, discusses the use of native vitamin D formulations, its analogues, and calcimimetics.

Keywords: kidney transplantation, hyperparathyroidism, topical diagnosis, parathyroidectomy, vitamin D

Vetchinnikova O.N. Kidney transplantation and hyperparathyroidism. *Transplantologiya*. 2017;9(2):135–152. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-2-137-152

Определение. Факторы риска развития

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – заболевание околощитовидных желез (ОЩЖ), проявляющееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), – достаточно часто сопровождается хроническую болезнь почек (ХБП) III–V ст. Его развитие тесно связано с угасанием почечных функций, что приводит к сложным нарушениям со стороны кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и к гиперсекреции ПТГ. Классические механизмы формирования ГПТ: снижение синтеза активной формы витамина D (кальцитриола); гипокальциемия; задержка в организме неорганического фосфата; аномальный кальциемический ответ кости на действие ПТГ. Последний имеет несколько органов-мишеней: на уровне почек он уменьшает экскрецию кальция с мочой, дает фосфатурический эффект и увеличивает продукцию кальцитриола; на уровне костной системы – участвует в ее обновлении путем высвобождения необходимого количества кальция и фосфора; на уровне тонкой кишки – способствует усвоению диетарного кальция, поддерживая его гомеостаз. В последние полтора-два десятилетия появилась информация о новом факторе, инициирующем развитие почечного ГПТ. Это – фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23), представляющий собой гормональный пептид, преимущественно синтезируемый и секретлируемый остеобластами; его эффекты, главным образом фосфатурический, реализуются через связывание с альтернативным ко-рецептором Клото, который экспрессируется в различных органах, в том числе почках и ОЩЖ. Увеличение продукции ФРФ23 начинается на ранних стадиях ХБП в ответ на положительный баланс фосфора в организме; оно запускает каскад сложных реакций, приводящих в итоге к формированию ГПТ [1, 2].

Успешная трансплантация почки нивелирует эндокринно-метаболические нарушения, в том числе минерально-костные, однако процесс восстановления происходит медленно и не у всех пациентов. Ведущее место в структуре посттрансплантационных минерально-костных нарушений занимает ГПТ. В послеоперационном периоде уровень ПТГ в крови показывает двухфазное снижение: быстрое, примерно на половину в течение первого полугодия, связанное со снижением функциональной массы ОЩЖ, и постепенное в последующее время – паратиреоциты имеют большую продолжительность

жизни, ежегодно обновляется приблизительно 5% этих клеток [3].

Посттрансплантационный ГПТ имеет различное происхождение [2]. У части реципиентов он связан с наличием вторичного ГПТ в предтрансплантационном периоде, у других – развивается *de novo*. У реципиентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата (скорость клубочковой фильтрации – СКФ более 60 мл/мин) посттрансплантационный ГПТ может быть функционального характера, т.е. повышение синтеза и секреции ПТГ является адаптивной «ответной реакцией» ОЩЖ на какой-либо стимул. К таким стимулам относятся гиповитаминоз D, гипомagnesия, возможно, некоторые лекарственные средства. Согласно нашему наблюдению, 96,6% реципиентов имели пониженное содержание в крови витамина D [25(OH)D] (менее 30 нг/мл), но корреляционная связь между ним и уровнем ПТГ отсутствовала. В то же время определялась достаточно устойчивая обратная зависимость между содержанием в крови ПТГ и магния [4].

Вторичный и третичный (посттрансплантационный) ГПТ отражают уже процесс неадекватной адаптации, которая выражается в клеточной пролиферации и гиперплазии ОЩЖ; последняя сначала носит диффузный, затем диффузно-узловой, далее аденоматозный «характер». Развитие вторичного (посттрансплантационного) ГПТ связано с прогрессированием хронической трансплантационной нефропатии, которая со временем развивается у всех реципиентов, и происходит по тем же механизмам, что и вторичный ГПТ при ХБП. При этом реципиенты могли иметь легкое или среднетяжелое течение ГПТ в предтрансплантационном периоде, который регрессировал после успешной трансплантации почки, а могли и вообще не иметь вторичного ГПТ. При длительном существовании сниженной функции почечного трансплантата и отсутствии коррекции ГПТ прогрессирует до тяжелого течения с формированием узловой гиперплазии ОЩЖ, т.е. третичного ГПТ [2].

При сниженной функции почечного трансплантата сразу после операции имеющий место до трансплантации почки вторичный ГПТ полностью не регрессирует, а продолжает персистировать. Как и в предыдущем случае, проведение неадекватной коррекции чревато дальнейшим прогрессированием до третичного ГПТ с образованием узловой гиперплазии ОЩЖ [2, 3].

Посттрансплантационный (третичный) ГПТ может быть диагностирован уже в первый год

после трансплантации почки независимо от функции почечного трансплантата. В этом случае его существование объясняется различной степенью автономности диффузно-узловой/узловой гиперплазии ОЩЖ, сформировавшейся на этапе до пересадки почки, т.е. тяжелым ГПТ в результате неадекватного лечения [2, 3].

Установленными факторами риска персистирующего после трансплантации почки ГПТ являются высокие уровни в крови ПТГ, кальция, фосфора и (или) щелочной фосфатазы, длительная диализная терапия и лечение цинакалцетом, которое отражает тяжелое течение ГПТ в предтрансплантационном периоде, а также дефицит витамина D [25(OH)D] и субоптимальная функция трансплантированной почки [3, 5–7]. К группе риска формирования посттрансплантационного ГПТ относятся и реципиенты, ранее уже перенесшие субтотальную или неполную паратиреоидэктомию (ПТЭ). Появилась интересная информация о возможной роли в развитии посттрансплантационного ГПТ высокого индекса массы тела у реципиентов, что объясняют стимулирующим секреторным действием ПТГ действием лептина [8].

В соответствии со сложностью генеза морфологический субстрат посттрансплантационного ГПТ также разнообразен. Чаще он представлен асимметричной гиперплазией всех четырех, реже – одной-двух ОЩЖ, скорее всего, вследствие неравномерной инволюции желез после успешной пересадки почки. Одинарная или двойная аденома ОЩЖ также обнаруживается у реципиентов почечного трансплантата и может иметь двоякое происхождение – спорадический первичный ГПТ или аденоматозная трансформация гиперплазированной при вторичном ГПТ железы [2].

Эпидемиология

Информация о распространенности посттрансплантационного ГПТ немногочисленна и представлена в зарубежных публикациях. Обращают на себя внимание значительные колебания частоты ГПТ у реципиентов почечного трансплантата. Это связано главным образом с тем, что у них в отличие от диализных пациентов целевые значения ПТГ в крови четко не определены. В отечественных и некоторых зарубежных клинических рекомендациях обозначены те же значения, какие приняты для соответствующей стадии ХБП, однако исследования демонстрируют более высокий уровень ПТГ в крови у

реципиентов почечного трансплантата, чем у пациентов с ХБП с аналогичными значениями СКФ [3, 9, 10]. Поэтому, анализируя распространенность посттрансплантационного ГПТ, одни авторы диагностировали его при уровне ПТГ, в 2 раза большем верхней границы референсных значений (более 130 пг/мл), другие – в 2,5 раза [5, 11]. Оценить встречаемость ГПТ в отечественных центрах трансплантации почки еще сложнее, поскольку плановое динамическое определение ПТГ и других маркеров минерального и костного метаболизма проводят не у всех реципиентов. Проведенное нами исследование показало – лишь единичные реципиенты, в том числе в группе с хорошо функционирующей почкой с длительностью посттрансплантационного периода от 1 до 5 лет, имели плазменную концентрацию ПТГ в пределах целевых значений, обозначенных в национальных клинических рекомендациях [4, 9].

Данные литературы свидетельствуют о том, что частота ГПТ различна в разные сроки посттрансплантационного периода: она наиболее высока в первый посттрансплантационный год и существенно меньше в последующие годы. Так, в частности, по данным недавно выполненного американского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, включившего 246 реципиентов, в первый год после операции более 80% из них имели выходящий за референсные значения уровень ПТГ, 40% – более 130 пг/мл [6]. Такие же данные приводит и другое небольшое по объему исследование – 50% и 41% из 143 реципиентов соответственно через 3 месяца и к концу первого года после трансплантации почки имели ГПТ (уровень ПТГ более 130 пг/мл) [5]. В то же время крупное ретроспективное наблюдательное исследование показало, что в первый год после успешной трансплантации почки всего 18% (108 из 607) больных имели повышенный уровень ПТГ и 8% (47) – повышенный уровень ПТГ в сочетании с гиперкальциемией [10]. Анализ естественного течения функции ОЩЖ и кальций-фосфорного обмена на протяжении нескольких лет также представляет значительный разброс показателей. Так, P. Evenepoel et al. [11], наблюдавшие 861 реципиента почечного трансплантата на протяжении 4 лет, указали всего на 17%, у которых либо регистрировали повышенный уровень ПТГ (в 2,5 раза от верхней границы нормы), либо им была выполнена ПТЭ. P. Perrin et al. [5], наблюдавшие больных на протяжении 5 лет после трансплантации почки, диагностировали ГПТ у трети реципиентов к концу срока исследования.

Посттрансплантационный ГПТ оказывает существенное влияние на качество и сроки выживания реципиентов и почечных трансплантатов. Установлена связь повышенного уровня ПТГ (более 140 пг/мл через 2,5–3 месяца после операции) с развитием сердечно-сосудистых осложнений, потерей трансплантата, увеличением риска общей смертности [10].

Клинико-лабораторные проявления

Клинические проявления пред- и посттрансплантационного (вторичного) ГПТ однотипны, а посттрансплантационного (третичного) ГПТ многообразны и напоминают таковые при первичном ГПТ, причем они связаны как с избыточным содержанием в крови ПТГ, так и с персистирующей гиперкальциемией. К ним относятся формирование костной патологии, поражение почечного трансплантата и других органов и систем.

Костная патология обычно представлена высокообменной костной болезнью, фиброзным остеитом и остеопеническим синдромом. Посттрансплантационный ГПТ является ведущей причиной потери минеральной костной массы в костях с кортикальным типом строения (шейка бедра, лучевая кость), что предрасполагает к их переломам. Об ассоциации ГПТ со склонностью к костным переломам известно для диализной популяции больных и при первичном ГПТ. Недавно такая же связь была установлена и для реципиентов почечного трансплантата. Ретроспективное исследование, включившее 143 больных, перенесших трансплантацию почки с августа 2004 г. по апрель 2006 г., показало, что уровень ПТГ более 130 пг/мл в течение 3 месяцев оказался независимым фактором риска развития костных переломов в посттрансплантационном периоде, причем этот фактор имеет наибольшее значение в первый год после операции, когда частота переломов наиболее высока [5].

Другое серьезное последствие посттрансплантационного (третичного) ГПТ – поражение почечного трансплантата и снижение его функции, возникновение которого тесно связано с гиперкальциемией; последняя инициирует вазоконстрикцию и приводит к гиперкальциурии с последующим развитием тубулоинтерстициального поражения, кальциноза или литиаза почки. Кальцификация почечного трансплантата (отложение депозитов фосфата кальция в просвете канальцев) подтверждена протокольной биопсией, выполняемой в первый год после операции.

Такие пациенты имели достоверно более высокие сывороточные уровни ПТГ и кальция, а также более низкую функцию почки к концу первого года [3].

Гиперкальциемией и связанной с ней гиперкальциурией объясняют синдром полиурии и полидипсии. Избыточное содержание кальция в моче вызывает активацию кальций-чувствительных рецепторов, экспрессируемых во многих участках нефрона и в первую очередь в дистальном отделе петли Генле, что приводит к увеличению объема внутриканальцевой жидкости и развитию полиурии [12, 13]. Кроме того, гиперкальциемия способствует резистентности почки к действию вазопрессина, т.е. развитию нефрогенной формы несахарного диабета.

К важнейшему системному эффекту посттрансплантационного ГПТ относится сосудистая кальцификация, имеющая неблагоприятное прогностическое значение для сердечно-сосудистой системы и ассоциирующаяся с высоким риском ишемической болезни сердца, аортокоронарного шунтирования, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной мозговой ишемической атаки, заболевания периферических артерий (реваскуляризация, ампутация конечностей), сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [14].

Могут также развиваться серьезные заболевания желудочно-кишечного тракта (язвы желудка, панкреатит), очаги внескелетной кальцификации, психоэмоциональные сдвиги, расстройства углеводного, липидного обмена и др. [3, 15].

К лабораторным проявлениям посттрансплантационного (третичного) ГПТ относятся гиперкальциемия и гипофосфатемия. Именно с гиперсекрецией ПТГ связывают формирование этих двух синдромов. Многофакторный анализ, проведенный японскими исследователями, наблюдавшими 34 реципиента почечного трансплантата от живого донора ежемесячно в течение первого года, статистически значимо показал, что единственный фактор, ответственный за посттрансплантационную гиперкальциемию, – это уровень ПТГ в крови ($p < 0,001$) [16].

Схожая ситуация отмечается и в отношении синдрома посттрансплантационной гипофосфатемии, которая достаточно часто встречается у реципиентов донорских почек [4, 16, 17]. В первые 3 месяца после трансплантации, по мнению многих исследователей, большое значение имеет сохраняющийся повышенный уровень ФРФ23 (так называемый феномен третичного гипер-

фосфатонизма): установлена прямая зависимость фракционной мочевой экскреции фосфора с уровнем в крови ФРФ23 и степени гипофосфатемии с предтрансплантационным уровнем ФРФ23. Помимо прямого фосфатурического действия ФРФ23 также ингибирует активность фермента 1α -гидроксилазы, подавляя продукцию кальцитриола и усиливая гипофосфатемию. В отдаленном посттрансплантационном периоде гипофосфатемия, как правило, также как и в ранние сроки после операции, является следствием фосфатурии, но уже не за счет фосфатурического действия ФРФ23, уровень которого ниже, чем у больных с ХБП соответствующей стадии, а за счет фосфатурического действия ПТГ, уровень которого наоборот выше, чем при такой же стадии ХБП; сказанное подтверждается прямой зависимостью фракционной мочевой экскреции фосфора с уровнем ПТГ в крови [18]. Гиперкальциемия в сочетании с гипофосфатемией ассоциирована со снижением функции почечного трансплантата в течение первого послеоперационного года [19].

Диагностика

Стратегия диагностики ГПТ у реципиентов почек включает в первую очередь мониторинг сывороточных концентраций ПТГ, фосфора и кальция, активности щелочной фосфатазы (костно-специфической и (или) общей) в крови, функции почечного трансплантата и желательного уровня витамина D (25(OH)D). Кратность и объем обследования зависят от функции пересаженной почки, степени и скорости развития тех или иных отклонений в минеральном и костном обмене, тактики проводимой терапии [2, 9, 10, 20].

Отдельно обсуждаются два момента: первое – это целесообразность определения уровня ионизированного кальция, поскольку измерение только концентрации общего кальция в крови сильно занижает диагноз гиперкальциемии и второе – это необходимость и периодичность исследования сывороточной концентрации магния, учитывая частое возникновение гипомагниемии в посттрансплантационном периоде [3, 21].

Определение в крови ПТГ (нормальный или повышенный уровень) – непростая задача для клинициста. Для реципиентов почечных трансплантатов рекомендуется тот же диапазон концентраций ПТГ, что и для соответствующей стадии ХБП. Вместе с тем отдельные исследования свидетельствуют, что большинство пациентов в посттрансплантационном периоде имеют завы-

шенный по отношению к рекомендуемому уровень ПТГ [3, 4].

В настоящее время консенсус по вопросу о клинической значимости, показаниях, частоте и сроках исследования минеральной плотности кости при посттрансплантационном ГПТ отсутствует [21, 22]. Опыт центров трансплантации почки Канады установил значительную вариабельность практики выполнения денситометрии скелета и более частое ее проведение у реципиентов почек по сравнению с общей популяцией [23]. Это связано с тем, что рекомендация тестирования минеральной плотности костей в центральном и периферическом скелете (двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия) у пациентов как в раннем, так и в отдаленном посттрансплантационном периоде имеет низкую степень доказательности по нескольким причинам. Результаты денситометрии скелета сомнительны в прогнозировании костных переломов, не дают информации о строении костной ткани и активности костного обмена, могут быть искажены из-за наличия очагов внескелетной кальцификации, остеосклероза или остеомалации, а также из-за недавнего исследования, показавшего, что средняя величина минеральной плотности костей у больных после трансплантации почки соответствует их возрасту и полу [24]. В то же время эта рекомендация уже подвергается пересмотру, поскольку появились данные о том, что минеральная плотность костей может быть предиктором костных переломов у пациентов с ХБП [22].

По сравнению с двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией значительно более информативным методом исследования скелета (микроархитектуры кости, отдельного определения объемной плотности кортикальной и трабекулярной областей, количественной оценки минеральной костной массы) у реципиентов почечных трансплантатов с ГПТ, но пока не получившим широкого внедрения в реальную клиническую практику, оказывается периферическая количественная компьютерная томография с высоким разрешением [25].

Важным звеном диагностического этапа посттрансплантационного (третичного) ГПТ является четко выполненная визуализация патологически измененных одной или нескольких ОЩЖ, т.е. так называемая топическая диагностика [2, 9]. Во-первых, это необходимо для динамического наблюдения за объемом ОЩЖ в случае проведения медикаментозной терапии, во-вторых, – для правильного определения локализации желез в

случае планирования хирургического лечения. В настоящее время для уточнения локализации патологически измененных ОЩЖ используются многие визуализирующие методы – от доступного ультразвукового исследования (УЗИ) до дорогостоящих, высокотехнологичных – различные варианты компьютерной томографии (мульти-спиральная, однофотонно-эмиссионная, позитронно-эмиссионная), сцинтиграфия с радиоактивным технецием (^{99m}Tc -МИБИ). Специалисты обращают внимание на трудности дооперационной визуализации патологически измененных ОЩЖ, которые связаны с индивидуальной анатомической вариабельностью локализации и количества желез, частым наличием сопутствующей патологии щитовидной железы, увеличением шейных лимфатических узлов [26].

Современное УЗИ передней поверхности шеи является доступным, надежным и достаточным информативным методом визуализирующей диагностики патологически измененных ОЩЖ. Информативность метода повышается при проведении исследования специалистом экспертного профиля, типичном количестве и анатомическом расположении ОЩЖ, массе железы более 500 мг (при массе менее 500 мг чувствительность существенно снижается – до 30%), отсутствии патологии щитовидной железы и увеличенных шейных лимфатических узлов [26]. Для верификации пролиферативного процесса в ОЩЖ возможно выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии узлового образования с последующим цитологическим анализом полученной ткани. Проведенные исследования убедительно демонстрируют, с одной стороны, цитологические особенности ткани ОЩЖ и ее цитоморфологические отличия от ткани щитовидной железы, с другой – отличительные цитологические признаки ткани ОЩЖ при посттрансплантационном ГПТ: значительное преобладание в препаратах главных светлых паратиреоцитов, располагающихся в тяжах, небольших скоплениях и группах со слабо выраженными межклеточными контактами; небольшие скопления главных темных паратиреоцитов, содержащие не более 10 клеток с ослабленными межклеточными контактами; наличие групп оксифильных (онкоцитарных) паратиреоцитов; наличие крупных базофильных секреторных гранул в цитоплазме паратиреоцитов и во внеклеточном пространстве, в коллоидоподобном веществе [27, 28]. Описанная цитологическая картина свидетельствует как о высокой функциональной активности парати-

реоцитов (большее количество зрелых светлых паратиреоцитов, чем главных темных клеток, и наличие крупных секреторных гранул), так и о преобладании деструктивных процессов над пролиферативными (значительное число дистрофически измененных эпителиальных клеток в виде «голых» ядер, рыхлое расположение паратиреоцитов в группах с ослабленными межклеточными связями, отсутствие многоклеточных скоплений и микрофолликулов) [28].

Выполнение мультиспиральной компьютерной томографии шеи и средостения с контрастированием повышает разрешающую способность метода, тем не менее некоторые специалисты считают, что чувствительность и специфичность данной визуализирующей методики сопоставимы с таковыми при УЗИ передней поверхности шеи. Исключение может составить нетипичное расположение патологически измененных ОЩЖ, когда возрастает диагностическая ценность метода мультиспиральной компьютерной томографии [26].

Радиоизотопная сцинтиграфия (^{99m}Tc -технетрил) и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография являются наиболее чувствительными методами топической диагностики патологии ОЩЖ, особенно в случае одиночной аденомы. При наличии неравномерной диффузной и (или) диффузно-узловой гиперплазии нескольких ОЩЖ вероятно визуализация не всех, а только наиболее функционально активной железы [26].

Лечение

Подходы к лечению посттрансплантационного ГПТ продолжают обсуждаться. Выбор терапевтической тактики представляет немалые трудности, поскольку гиперсекреция ПТГ является важным адаптивным ответом на снижение почечной функции, направленным на поддержание равновесного минерального и костного обмена. Неадекватно подобранный объем терапии чреват неблагоприятными последствиями в сторону как прогрессирования ГПТ, так и развития гипопаратиреоза [3, 20, 21].

Хирургическое лечение. До недавнего времени основным способом лечения третичного ГПТ у реципиентов почечных трансплантатов и во взрослой, и в детской популяции было хирургическое пособие – ПТЭ. Многолетний опыт показывает, что потребность реципиентов донорских почек в ПТЭ колеблется от 0,5% до нескольких процентов [11, 29–32]. В ближайшем будущем

потребность в ПТЭ может возрасти из-за широко-го применения кальцимитетиков для коррекции вторичного ГПТ у кандидатов на трансплантацию почки (указанные препараты не зарегистрированы для использования в посттрансплантационном периоде и поэтому отменяются в момент операции). По данным шведского почечного регистра, основанного на обследовании более 20 000 пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, включая 417 реципиентов почечных трансплантатов, фактором риска ПТЭ оказалась продолжительность посттрансплантационного периода: наибольший относительный риск – 1,6 – зарегистрирован в первый год после операции [33].

Планируя реципиенту хирургическое лечение по поводу ГПТ, анализируют следующие моменты [30, 31, 34, 35]:

- показания к ПТЭ;
- срок выполнения операции – оправдано ли длительное ожидание регресса тяжелого ГПТ?
- объем оперативного вмешательства на ОЩЖ;
- влияние ПТЭ на функцию трансплантированной почки.

В отличие от диализной популяции больных пока не существует четко разработанных рекомендаций для хирургического лечения ГПТ у реципиентов донорских почек. Обосновывая показания к ПТЭ, учитывают следующие лабораторные отклонения, а также сложившуюся в каждом трансплантационном центре реальную клиническую практику:

- тяжелая гиперкальциемия (сывороточная концентрация кальция более 11,5–12,0 мг/дл) и (или) гиперкальциемический криз;
- стойкая гиперкальциемия (сывороточная концентрация кальция свыше 10,2 мг/дл на протяжении более 3 месяцев через год после трансплантации почки);
- высокий, не соответствующий функции почечного трансплантата уровень ПТГ;
- прогрессирующее снижение минеральной костной массы/костные переломы;
- нефролитиаз трансплантата [9, 20, 21, 31, 35, 36].

Однако, как уже говорилось выше, остается не совсем ясным, особенно при сохраняющейся нормокальциемии, какой уровень ПТГ у реципиентов почечного трансплантата следует считать повышенным.

В настоящее время нет строго оговоренных сроков выполнения ПТЭ в посттрансплантаци-

онном периоде [34–36]. ПТЭ не рекомендуется в раннем послеоперационном периоде, желательна как можно более длительная (по возможности в течение первых лет) медикаментозная коррекция посттрансплантационного ГПТ. Это связано с тем, что восстановление гомеостаза ПТГ, кальция, фосфора и витамина D у реципиентов донорских почек – медленный процесс, который занимает месяцы после операции, особенно при неоптимальной функции почечного трансплантата [16]. Другой аргумент в пользу выполнения ПТЭ не в раннем посттрансплантационном периоде – это высокие дозы используемых в это время глюкокортикостероидов, усиливающих резорбцию кости, при этом ПТГ, играя важную роль в поддержании костного метаболизма и выступая как костно-анаболический агент, в какой-то степени противостоит проапоптотическому действию глюкокортикостероидов на остеобласты [38]. Вместе с тем вопрос о сроках выжидательной тактики при тяжелом ГПТ у реципиентов почечного трансплантата не имеет однозначного ответа, он требует скрупулезного «взвешивания» всех за и против.

По объему оперативного вмешательства ПТЭ может быть субтотальной или тотальной; последняя соответственно без или с ауто трансплантацией фрагмента ОЩЖ под кожу либо в мышцу. Выбор операции остается за хирургом и определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Так, T.M. Hsieh et al. [39] наблюдали 14 из 488 реципиентов почечного трансплантата с третичным ГПТ, которые были прооперированы: 7 больным выполнена тотальная и 7 – субтотальная ПТЭ. Авторы не обнаружили различий между двумя группами в длительности операции и стационарного лечения, а также в лабораторных показателях за исключением кальция и фосфора крови. Больные, подвергшиеся тотальной ПТЭ, имели более низкую сывороточную концентрацию кальция и более высокую сывороточную концентрацию фосфора, чем пациенты, перенесшие субтотальную ПТЭ. На основании этого авторы сделали вывод, что субтотальная ПТЭ предпочтительнее, так как снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии. Возможно, субтотальная ПТЭ предпочтительнее и с точки зрения сохранения протективного действия ПТГ на костную ткань [40].

В другом исследовании представлены результаты тотальной ПТЭ без ауто трансплантации фрагмента ОЩЖ у 26 реципиентов почек, получавших после операции 1- α -кальцитриол:

через 5 лет были живы все, через 9 лет – 20 пациентов. И через 5 лет, и через 9 лет сывороточная концентрация кальция и уровень ПТГ в крови сохранялись нормальными, на основании чего авторы заключили, что выполнение тотальной ПТЭ без аутотрансплантации фрагмента ОЩЖ предупреждает и персистенцию, и рецидив ГПТ [41].

Ранее предполагалось, что развитие рецидива ГПТ после перенесенной ПТЭ у реципиентов с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом невозможно. Однако K. Schlosser et al. [42] наблюдали 24 таких больных из 69, перенесших ПТЭ в посттрансплантационном периоде, причем у 8 рецидив ГПТ был обусловлен аутотрансплантатом ОЩЖ. При удалении последнего в нем были обнаружены изменения, свойственные нодулярной гиперплазии и аденоматозной трансформации ОЩЖ, скорее всего исходно имевшие место в трансплантируемом фрагменте железы, несмотря на тщательный отбор этих фрагментов. Поэтому, по мнению авторов, тотальная ПТЭ без аутотрансплантации фрагмента ОЩЖ представляется наилучшей хирургической стратегией при третичном ГПТ. Во избежание персистенции и развития рецидива после ПТЭ при третичном ГПТ некоторые авторы считают целесообразным, также как и при первичном ГПТ, проведение интраоперационного мониторинга ПТГ [43]. Однако в отличие от первичного ГПТ у некоторых больных с третичным ГПТ снижение ПТГ более чем на 50% регистрируется не через 10, а через 25 минут после адекватной резекции ОЩЖ.

Результаты ПТЭ у реципиентов почечных трансплантатов в целом оптимистичны. L.K. Dewberry et al. [33] оценили исходы операции в период 1994–2013 гг. и показали, что гиперкальциемия разрешилась у 97%, переходящая гипокальциемия определялась у 27% пациентов. Уровень ПТГ в крови после операции снизился с 745 (285–1594) до 97 пг/мл; в отдаленном периоде медиана ПТГ у 78% больных составила менее 259 пг/мл, у 22% – 535 пг/мл. В раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано ни одного смертельного исхода; через год после ПТЭ СКФ составила 53 ± 28 мл/мин против дооперационной, равной 58 ± 28 мл/мин.

В случае развития стойкого послеоперационного гипопаратиреоза и гипокальциемии могут быть использованы ежедневные инъекции терипаратида, а также аутотрансплантация криосохраненной ткани ОЩЖ, изъятая во время

операции, или трансплантация донорской ткани ОЩЖ [44].

Данные о влиянии ПТЭ на функцию почечного трансплантата противоречивы. В ранее опубликованных нескольких исследованиях, основанных на небольшом числе наблюдений больных с пересаженными ОЩЖ, продемонстрированы снижение СКФ и даже развитие криза отторжения почечного трансплантата, хотя K. Schlosser et al. [42], подвергшие 8 пациентов повторной операции в связи с обусловленным в аутотрансплантате ОЩЖ рецидивом ГПТ, подчеркнули стабильность функции почечного трансплантата на протяжении 6 месяцев послеоперационного периода. В отдаленном периоде (38 ± 6 месяцев) они зафиксировали увеличение уровня в крови сывороточного креатинина, которое, по их мнению, было уже результатом прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии.

В одном из последних исследований проанализирован 31-летний опыт хирургического лечения третичного ГПТ – ПТЭ выполнена у 15 из 2981 (0,5%) реципиента почечного трансплантата [30]. Авторы указали, что за длительный период наблюдения – 23–142 месяца (медиана – 54 месяца) ни у одного пациента, перенесшего ПТЭ, не наблюдалось ухудшения функции трансплантированной почки. Авторы полагают, что такой результат связан с тем, что все больные перед операцией имели хорошо функционирующий трансплантат. Однако эти же авторы установили возможную связь функции почечного трансплантата со способом ПТЭ. У пациентов, подвергнувшихся тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ, наблюдались достоверно более низкие уровни в крови ПТГ и кальция, но одновременно и снижение СКФ. Напротив, у больных, перенесших субтотальную (или неполную) ПТЭ, уменьшение в крови уровней ПТГ и кальция происходило в меньшей степени, а СКФ увеличивалась через 3 месяца после операции, хотя достоверной разницы между СКФ в зависимости от хирургического метода не определялось. Опираясь на полученные данные, авторы полагают, что проведение субтотальной (или неполной) ПТЭ может уменьшить риск повреждения почечного трансплантата и при планировании хирургического вмешательства ее следует выполнять в таком объеме.

Анализ ближайшего и отдаленного влияния ПТЭ на функцию почечного трансплантата проведен в ретроспективном исследовании G. Ferreira et al. [32]. Основную группу составили 28 реци-

пиентов почечного трансплантата, перенесших ПТЭ, контрольную – 28 реципиентов, оперированных по поводу заболеваний органов мочевыделительной и пищеварительной систем. Обе группы оказались сопоставимы по половому составу, возрасту, схеме иммуносупрессивной терапии, длительности наблюдения после трансплантации почки и функции почечного трансплантата. В раннем послеоперационном периоде в обеих группах регистрировалось ухудшение функции трансплантата, причем в основной группе – резко выраженное. Максимальное повышение сывороточной концентрации креатинина регистрировалось через 5 суток: в группе ПТЭ статистически значимое – с 1,58 до 2,29 мг/дл ($p < 0,05$), в контрольной группе – с 1,49 до 1,65 мг/дл ($p > 0,05$). Функция почечного трансплантата стабилизировалась через 24 ± 10 месяцев в группе ПТЭ (уровень креатинина в крови – 1,91 мг/дл) и через 31 ± 24 месяца – в контрольной группе (уровень креатинина в крови – 1,72 мг/дл); при длительном наблюдении (более 5 лет) выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов была одинаковой в обеих группах. Отсутствие ухудшения функции и развитие криза отторжения почечного трансплантата отметили также I. Lou et al. [31].

В настоящее время патофизиологический механизм снижения функции почечного трансплантата после ПТЭ остается не до конца ясным. Предполагаются потенциальные причины ухудшения функции почки – это изменение после операции концентрации в крови ПТГ, сама хирургическая манипуляция и анестезия, а, возможно, и иммунологический конфликт [45, 46]. Есть основания полагать, что ПТГ обладает гемодинамическим свойством, через которое он может оказывать влияние на функцию почечного трансплантата. Его N-концевой фрагмент гомологичен паратиреоидоподобному белку, впервые идентифицированному как опухоль-продуцируемый пептид, что не исключает сходства действия этих двух субстанций. Данные экспериментальных исследований показывают, что паратиреоидоподобный белок может выступать в качестве эндогенного сосудорасширяющего агента, модулируя почечные реакции на вазоактивные стимулы. Исходя из этой концепции следует, что после ПТЭ в условиях уменьшения циркулирующего ПТГ усиливается вызванная ингибиторами кальциневрина гломерулярная вазоконстрикция и повышается сывороточный креатинин. В то же время данные о том, что повышенный уровень

ПТГ оказывает благоприятное влияние на выживаемость почечного трансплантата и реципиента отсутствуют. Наоборот, посттрансплантационный ГПТ является фактором риска ухудшения функции трансплантированной почки, способствуя, как указывалось выше, развитию нефрокальциноза [3, 21, 36].

Обсуждается еще один аспект хирургического лечения ГПТ у реципиентов почечного трансплантата: нужно ли выполнять ПТЭ пациентам, ожидающим трансплантацию почки и имеющим тяжелый ГПТ, отвечающий на медикаментозную терапию. Высказывается предположение, что с целью предупреждения возникновения третичного ГПТ и минимизации риска ухудшения функции почечного трансплантата при проведении хирургического лечения ПТЭ должна быть выполнена в предтрансплантационном периоде, причем оптимальным представляется субтотальное удаление ОЩЖ. Это позволит избежать необходимости ПТЭ после трансплантации почки и в то же время сохранит функцию ОЩЖ, предупреждая развитие адинамической костной болезни [39].

Консервативное лечение. Для профилактики и консервативного лечения посттрансплантационного ГПТ с гипо-/нормокальциемией используют лекарственные средства на основе витамина D (нативные препараты витамина D, неселективные/селективные активаторы рецепторов к витамину D) с регулярным динамическим наблюдением за уровнем сывороточного кальция, фосфора и ПТГ, а также суточной кальциурией [3, 20, 21].

Какие-либо конкретные рекомендации по применению нативных препаратов витамина D для профилактики и лечения ГПТ (негиперкальциемического) у реципиентов почечного трансплантата не разработаны. Тем не менее KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) в качестве первой линии терапии рекомендует восполнение уровня кальцидиола до оптимального при его снижении менее 30 нг/мл [20]. Хотя при нескольких ранее проведенных исследованиях отмечены уменьшение уровня ПТГ и нарастание минеральной костной массы при приеме колекальциферола в первый посттрансплантационный год, в целом терапевтическая эффективность нативного препарата витамина D остается спорной [3, 20, 46]. Безопасное и благоприятное действие большой дозы витамина D₃ (колекальциферол) – 100 000 МЕ каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, затем ежемесячно в течение 22 месяцев – у реципиентов с недостаточным содержанием витамина D подтверждено в

рандомизированном клиническом исследовании VITALE – сывороточная концентрация 25(OH)D поддерживалась в диапазоне более 30, но не более 80 нг/мл [48]. Витамин D назначают с добавками кальция, поскольку реципиенты почечного трансплантата склонны к отрицательному кальциевому балансу [3, 20, 21].

Реципиентам со сниженной функцией почечного трансплантата (СКФ менее 60 мл/мин) предпочтительнее активные метаболиты витамина D и их аналоги. Как и для нативного препарата витамина D, несколько ранее опубликованных исследований показали, что пероральный прием кальцитриола после трансплантации почки снижает концентрацию в крови ПТГ, улучшает содержание минеральной массы в костях и ассоциируется с увеличением выживаемости почечных трансплантатов [3, 20, 47].

В последние годы опубликованы результаты нескольких исследований по применению нового поколения аналогов витамина D – селективного активатора рецепторов к витамину D. Данный класс препаратов эффективно подавляет секрецию ПТГ, оказывает минимальное гиперкальциемическое действие, обладает благоприятными плейотропными свойствами и успешно используется для профилактики и лечения вторичного ГПТ на додиализных и диализной стадиях ХБП [49–53].

Одно из них – проспективное рандомизированное контролируемое исследование, оценившее влияние пероральной формы парикальцитола, назначаемого на 3-и сутки после операции, на частоту ГПТ к концу первого года после пересадки почки, продемонстрировало 29% ГПТ в основной и 63% – в контрольной группе. Достоверные различия между уровнем ПТГ в крови регистрировались через месяц от начала приема парикальцитола, сохранялись таковыми на протяжении всего года, составив к концу наблюдения 42 и 85 пг/мл ($p = 0,0004$). Аналогичная динамика имела место и в отношении суточной кальциурии, однако она не превысила 250 мг/сут. Авторы не установили различий между группами для активности костно-специфической щелочной фосфатазы, сывороточных концентраций кальция, фосфора и витамина D, показателей денситометрии и функции почечного трансплантата, хотя в последнем случае частота среднетяжелого и тяжелого интерстициального фиброза, а также признаков воспаления чаще фиксировалась в контрольной группе. На основании полученных данных авторы заключили, что пероральная

форма парикальцитола эффективно предупреждает развитие посттрансплантационного ГПТ в первый год после операции [48].

Исследование E. Gonzalez et al. [50] подтвердило хорошую эффективность и безопасность пероральной формы селективного активатора рецепторов к витамину D в относительно невысокой дозе в плане длительного контроля вторичного ГПТ у реципиентов с длительно функционирующим почечным трансплантатом и дефицитом витамина D. Надежный контроль вторичного ГПТ при назначении парикальцитола больным после трансплантации почки и хорошая переносимость препарата установлены и в других работах: наблюдательном, ретроспективном многоцентровом и одноцентровом проспективном рандомизированном контролируемом перекрестном исследованиях [51–53].

Для временной коррекции гиперкальциемии при третичном ГПТ используют препарат из класса кальцимиметиков – цинакальцет. Цинакальцет не лицензирован для лечения ГПТ у пациентов после трансплантации почки, но рекомендован для коррекции гиперкальциемии при первичном ГПТ. По-видимому, именно схожесть морфофункциональных и клинических характеристик третичного и первичного ГПТ, а также тот факт, что в настоящее время цинакальцет является единственным доступным лекарственным средством для коррекции гиперкальциемии и гипофосфатемии у пациентов с посттрансплантационным ГПТ, послужили отправной точкой для его клинического (off-label) использования. За последнее десятилетие (первые публикации появились в 2004 г.) накоплен большой опыт наблюдательных исследований, в том числе и собственное клиническое наблюдение [54–55], а также опыт длительного лечения цинакальцетом, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность препарата для коррекции гиперкальциемии, гипофосфатемии и ГПТ у реципиентов почечных трансплантатов [3, 20, 47, 54–56]. Клиницисты единодушно подчеркивали – коррекция гиперкальциемии и гипофосфатемии, а также снижение содержания в крови ПТГ при лечении цинакальцетом достигаются практически у всех больных, хотя степень этого снижения может сильно варьировать, возможно, из-за своеобразия фармакокинетики/фармакодинамики препарата и (или) степени гиперплазии и узловой трансформации ОЩЖ [57]. Гипокальциемический эффект цинакальцета связан, во-первых, с подавлением

ПТГ-опосредованного высвобождения кальция из костной ткани и, во-вторых, с увеличением мочевой экскреции кальция за счет стимуляции кальций-чувствительных рецепторов, расположенных в канальцевой системе почки [55, 56].

Несколько лет назад были опубликованы систематический обзор и метаанализ, а также рандомизированное контролируемое исследование, подтвердившие результаты ранее проведенных работ на данную тему [58, 59]. Систематический обзор и метаанализ включили 21 нерандомизированное проспективное и ретроспективное исследование, выполненное с 2004 г. по январь 2012 г., в котором проводили оценку динамики содержания в крови кальция, фосфора, ПТГ и креатинина у 411 пациентов, наблюдавшихся в сроки от 3 до 24 месяцев. Согласно данному анализу, сывороточная концентрация кальция снизилась на 0,29 ммоль/л, сывороточная концентрация фосфора увеличилась на 0,15 ммоль/л, уровень ПТГ в крови уменьшился на 102 пг/мл, а уровень креатинина в крови не изменился. Рандомизированное клиническое исследование было относительно небольшим по числу включенных в него пациентов (114) и непродолжительным по времени наблюдения (1 год), но и оно подтвердило эффективность и безопасность цинакальцета у реципиентов почечных трансплантатов с гиперкальциемическим 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. Вторичная конечная точка исследования – динамика минеральной плотности кости в шейке бедра и маркеров костного метаболизма – была однотипной для обеих групп, а динамика фосфатемии – положительной в группе цинакальцета. Уровень ПТГ в крови в основной группе снизился на 128 ± 34 пг/мл, расчетная СКФ оставалась стабильной в обеих группах. На основании полученных данных авторы заключили, что цинакальцет обеспечивает эффективную коррекцию гиперкальциемии, гипофосфатемии и гиперфункции ОЩЖ у пациентов после трансплантации почки [59].

Некоторые исследователи обращают внимание на неоднозначные данные о влиянии цинакальцета на мочевую экскрецию кальция, функцию

трансплантата, а также функцию ОЩЖ после его отмены [3, 20, 47]. Вместе с тем последние сообщения свидетельствуют: цинакальцет лишь временно, в течение первых 8 часов после приема усиливает кальциурию; снижение функции почки является относительно небольшим и временным, проходящим после его отмены, и обусловлено, скорее всего, сдвигами в почечной гемодинамике, а не структурными нарушениями; препарат не оказывает негативного воздействия на проводимую иммуносупрессивную терапию [7, 58, 59]. Однако вопрос о возможности и длительности назначения препарата остается открытым.

Заключение

ГПТ занимает ведущее место в структуре минерально-костных нарушений после трансплантации почки и оказывает значимое влияние на долгосрочную выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов. Его наибольшая частота регистрируется в первый послеоперационный год. Патогенез посттрансплантационного ГПТ сложен, важнейшим фактором риска развития и прогрессирования является ранее сформировавшаяся диффузно-узловая гиперплазия ОЩЖ, другими факторами риска – длительная диализная терапия, субоптимальная функция почечного трансплантата, дефицит витамина D и магния. Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, должны подвергаться регулярному мониторингу лабораторных параметров минерального обмена и костного метаболизма с целью раннего выявления ГПТ и динамического наблюдения за его течением. Современная стратегия профилактики и лечения посттрансплантационного ГПТ опирается на принципы индивидуального подхода с учетом оценки факторов риска и минимизации причин, приведших к его развитию. Комплексный подход к коррекции посттрансплантационного ГПТ включает тщательный контроль этого заболевания у пациентов, ожидающих трансплантацию почки, восполнение дефицита витамина D путем назначения нативных препаратов или активных метаболитов витамина D в послеоперационном периоде, выполнение ПТЭ (субтотальная или частичная резекция ОЩЖ) по показаниям.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов
The authors state there are no conflicts of interest to declare*

Литература

1. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression and Therapeutic Options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(4):913–921. PMID:21454719 DOI:10.2215/CJN.06040710
2. Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2013;16(1):64–68. PMID:2326774 DOI:10.1016/j.jocd.2012.11.012
3. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin. Nephrol.* 2013;33(2):191–203. PMID:23465505 DOI:10.1016/j.seminephrol.2012.12.019
4. Ветчинникова О.Н., Шестеро Е.В., Егорова Е.А. Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология.* 2016;20(6):49–56. DOI:10.24884/1561-6274-2016-6-49-56
5. Perrin P., Caillard S., Javier R.M. et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013;13(10):2653–2663. PMID:24034142 DOI:10.1111/ajt.12425
6. Wolf M., Weir M.R., Kopyt N. et al. Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2016;100(1):184–189. PMID:26177089 DOI:10.1097/TP.0000000000000823
7. Tillmann F.-P., Wächtler C., Hansen A. et al. 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(3):21–26. PMID:25606342 DOI:10.1186/s13737-014-0021-5
8. Grethen E., Hill K.M., Jones R., Cacucci B.M. et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(5):1655–1662. PMID:22362819 DOI:10.1210/jc.2011-2280
9. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А. и др. Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. *Нефрология. Клинические рекомендации.* Ред.: Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 687–709.
10. Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T. et al. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin. Transplant.* 2014;28:479–486. PMID:25649861 DOI:10.1111/ctr12341
11. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D. et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19(5):1281–1287. PMID:14993493 DOI:10.1093/ndt/gfh128
12. Scillitani A., Guarnieri V., De Geronimo S. et al. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(11):5634–5638. PMID:15531522 DOI:10.1210/jc.2004-0129
13. Weidong W., Chunling L. Reduce expression of renal Na⁺ transporter in rats with PTH-induced hypercalcemia. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004;286(3):534–545. PMID:14625199 DOI:10.1152/ajprenal.00044.2003
14. D'Marco L., Bellasi A., Mazzaferro S., Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J. Transplant.* 2015;5(4):222–230. DOI:10.5501/wjt.v5.i4.222
15. Egbuna O.I., Taylor J.G., Bushinsky D.A., Zand M.S. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin. Transplant.* 2007;21(4):558–566. PMID:17645720 DOI:10.1111/j.1399-0012.2007.00690.x
16. Kawarazaki H., Shibagaki Y., Fukumoto S. 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. PMID:21974702 DOI:10.1111/j.1744-9987.2011.00932.x
17. Bleskestad I.H., Thorsen I.S., Jonsson G. et al. Soluble Klotho and intact fibroblast growth factor 23 in long-term kidney transplant patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;172(4):343–350. PMID:25572388 DOI:10.1530/EJE-14-0457
18. Tomida K., Hamano T., Ichimaru N. et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone.* 2012;51(4):729–736. PMID:2796419 DOI:10.1016/j.bone.2012.06.027
19. Hiemstra T.F., Brown A.J., Chaudhry A.N., Walsh M. Association of calcium, phosphate and parathyroid hormone with renal allograft function: a retrospective cohort study. *Am. J. Nephrol.* 2013;37(4):339–345. PMID:23548209 DOI:10.1159/000348376
20. 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
21. Alshayeb H.M., Josephson M.A., Sprague S.M. CKD – Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;61(2):310–325. PMID:23102732 DOI:10.1053/j.ajkd.2012.07.022
22. Ketteler M., Elder G.J., Evenepoel P. 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(3);87:502–528. PMID:25651364 DOI:10.1038/ki.2014.425
23. Naylor K.L., Zou G., Leslie W.D. et al. Frequency of bone mineral density testing in adult kidney transplant recipients from Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease.* 2016;3(3):2–9. PMID:26779343 PMID:PMC4715326 DOI:10.1186/s40697-016-0092-y
24. Naylor K.L., Jamal S.A., Zou G.Y. et al. Fracture incidence in adult kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016;100(1):167–175. PMID:26154389 DOI:10.1097/TP.0000000000000808
25. Nishiyama K.K., Pauchard Y., Nikkel L.E. et al. Longitudinal HR-pQCT and Image Registration Detects Endocortical Bone Loss in Kidney Transplantation Patients. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015;30(3):554–561. PMID:25213758 DOI:10.1002/jbmr.2358
26. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей. Под ред. А.П. Калинина. Москва: Издательский дом Видар-М, 2010. 311 с.
27. Захарова Н.М., Ветчинникова О.Н., Иванцова Л.П. Цитологическая диагностика гиперпаратиреоза. Клиническая лабораторная диагностика.

2014;59(12):36–40.

28. Захарова Н.М., Ветчинникова О.Н., Иванцова Л.П. Цитоморфологические особенности паразитовидных желез при различных формах гиперпаратиреоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(10):697–700.

29. Kievit A.J., Tinnemans J.G.M., Idu M.M. et al. Outcome of Total Parathyroidectomy and Autotransplantation as Treatment of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Children and Adults. *World J. Surg.* 2010;34(5):993–1000. PMID:20145928 PMCID:PMC2848726 DOI 10.1007/s00268-010-0446-z

30. Park J.H., Kang S.-W., Jeong J.J. et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocrine Journal.* 2011;58(10):827–833. PMID:21804261

31. Lou I., Schneider D.F., Levenson G. et al. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery.* 2016;159(1):172–179. PMID:26603850 PMCID:PMC4688142 DOI:10.1016/j.surg.2015.08.039

32. Ferreira G.F., Montenegro F.L.M., Machado D.J. et al. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short- and long-term impact on renal function. *CLINICS.* 2011;66(3): 431–435. PMID:21552668

33. Akaberi S., Clyne N., Sterner G. 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;15:75–81. PMID:24886448 PMCID:24886448 DOI:10.1186/1471-2369-15-75.

34. Dewberry L.K., Weber C., Sharma J. Near total parathyroidectomy is effective therapy for tertiary hyperparathyroidism. *Am. Surg.* 2014;80(7):646–651. PMID:24987894

35. Messa P., Regalia A., Alfieri C.M. et al. Current indications to parathyroidectomy in CKD patients before and after transplantation. *J. Nephrol.* 2013;26(6):1025–1032. PMID:24284524 DOI:10.5301/jn.5000277

36. Torregrosa J.V., Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia.* 2013;33(6):751–757. PMID:24241361 DOI:10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11888

37. Yang R.L., Freeman K., Reinke C.E. et al. Tertiary Hyperparathyroidism

in kidney transplant recipients: Characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation.* 2012;94(1):70–76. PMID:22706321 DOI:10.1097/TP.0b013e3182530699

38. Martin T.J. Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J. Clin. Invest.* 2005;115(9):2322–2324. PMID:16138187 PMCID:1193889 DOI:10.1172/JCI26239

39. Hsieh T.M., Sun C.K., Chen Y.T., Chou F.F. Total parathyroidectomy versus subtotal parathyroidectomy in the treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Am. Surg.* 2012;78(5):600–606. PMID:22546135

40. Miao D., He B., Jiang Y. et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1–34. *J. Clin. Invest.* 2005;115(9):2402–2411. PMID:16138191 PMCID:PMC1193882 DOI:10.1172/JCI24918

41. Sadideen H.M., Taylor J.D., Goldsmith D.J. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up. *Int. Urol. Nephrol.* 2012;44(1):275–281. PMID:21997202 DOI:10.1007/s11255-011-0069-9

42. Schlosser K., Rothmund M., Maschuw K. et al. Graft-dependent Renal Hyperparathyroidism Despite Successful Kidney Transplantation. *World J. Surg.* 2008;32(4):557–565. PMID:18204949 DOI:10.1007/s00268-007-9337-3

43. Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: The Utility of ioPTH Monitoring. *World J. Surg.* 2010;34(6):1343–1349. PMID:20386902 PMCID:PMC2905743 DOI:10.1007/s00268-010-0575-4

44. Nogueira E.L., Costa A.C., Santana A. et al. 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. PMID:21694663 DOI:10.1097/TP.0b013e3182247b98

45. Schwarz A., Rustien G., Merkel S. et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007;22(2):584–591. PMID:17035377 DOI:10.1093/ndt/gfl583

46. Schlosser K., Endres N., Celik I. et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of

procedure matters! *World J. Surg.* 2007;31(10):1947–1953. PMID:17665243 DOI:10.1007/s00268-007-9187-z

47. Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z., Kovesdy C.P. et al. Management Mineral and Bone Disorder after Kidney Transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012;21(4):389–403. PMID:22614626 DOI:10.1097/MNH.0b013e3283546ee0

48. Courbebaisse M., Alberti C., Colas S. et al. 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. PMID:25376735 PMCID:PMC4233037 DOI:10.1186/1745-6215-15-430

49. Amer H., Griffin M.D., Stegall M.D. et al. Oral Paricalcitol Reduces the Prevalence of Posttransplant Hyperparathyroidism: Results of an Open Label Randomized Trial. *Am. J. Transplant.* 2013;13:1576–1585. PMID:23601186 DOI:10.1002/ajt.12227

50. Gonzalez E., Rojas-Rivera J., Polanco N. et al. Effects of Oral Paricalcitol on Secondary Hyperparathyroidism and Proteinuria of Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* 2013;95(7):e49–e52. PMID:23545517 DOI:10.1097/TP.0b013e3182855565

51. Pérez V., Sánchez-Escuredo A., Lázurica R. et al. Magnetic bead-based proteomic technology to study paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;709(1–3):72–79. PMID:23567070 DOI:10.1016/j.ejphar.2013.03.040

52. Trillini M., Cortinvis M., Ruggenti P. et al. Paricalcitol for Secondary Hyperparathyroidism in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(5):1205–1214. PMID:25194004 DOI:10.1681/ASN.2013111185

53. Borrego Utiel F.J., Bravo Soto J.A., Merino Pérez M.J. et al. Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia.* 2015;35(4):363–373. PMID:26306956 DOI:10.1016/j.nefro.2015.06.018

54. Ветчинникова О.Н., Кантария Р.О. Терапевтическая тактика при третичном гиперпаратиреозе после трансплантации почки (обзор литературы и клинические наблюдения). *Клиниче-*

ская нефрология. 2014;1:55–63.

55. Ветчинникова О.Н., Щербакова Е.О., Полякова Е.Ю. Цинакальцет в лечении гиперпаратиреоза у реципиентов почечного трансплантата. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16(1):47–53. DOI:10.15825/1995-1191-2014-1-47-53

56. 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; 2015: 12 p. ID 292654. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/292654/> DOI:10.1155/2015/292654

57. Okada M., Tominaga Y., Izumi K. et al. Tertiary Hyperparathyroidism Resistant to Cinacalcet Treatment. *Ther. Apher. Dial.* 2011;15(Suppl 1):33–37. PMID:21595850 DOI:10.1111/j.1744-9987.2011.00924.x

58. Cohen J.B., Gordon C.E., Balk E.M., Francis J.M. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney trans-

plant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012;94(10):1041–1048. PMID:23069843 DOI:10.1097/TP.0b013e31826c3968

59. Evenepoel P., Cooper K., Holdaas H. et al. A Randomized Study Evaluating Cinacalcet to Treat Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism. *Am. J. Transplant.* 2014;14(11):2545–2555. PMID:25225081 DOI:10.1111/ajt.12911

References

1. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):913–921. PMID:21454719 DOI:10.2215/CJN.06040710

2. Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2013;16(1):64–68. PMID:2326774 DOI:10.1016/j.jocd.2012.11.012

3. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):191–203. PMID:23465505 DOI:10.1016/j.semnephrol.2012.12.019

4. Vetchinnikova O.N., Shestero E.V., Egorova E.A. Mineral and bone disorders in renal transplant recipients. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(6):49–56. (In Russian). DOI:10.24884/1561-6274-2016-6-49-56

5. Perrin P., Caillard S., Javier R.M., et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(10):2653–2663. PMID: 24034142 DOI:10.1111/ajt.12425

6. Wolf M., Weir M.R., Kopyt N., et al. Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2016;100(1):184–189. PMID:26177089 DOI:10.1097/TP.0000000000000823

7. Tillmann F.-P., Wächtler C., Hanssen A., et al. Vitamin D and cinacalcet administration pre-transplantation predict hypercalcaemic hyperparathyroid-

ism post-transplantation: a case-control study of 355 deceased-donor renal transplant recipients over 3 years. *Transplantation Research.* 2014;3(3):21–26. PMID:25606342 DOI:10.1186/s13737-014-0021-5

8. Grethen E., Hill K.M., Jones R., et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1655–1662. PMID:22362819 DOI:10.1210/jc.2011-2280

9. Ermolenko V.M., Volgina G.V., Mikhaylova N.A., et al. Treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. In: Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L., eds. *Nephrology. Clinical recommendations.* Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2016. 687–709. (In Russian).

10. Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T., et al. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant.* 2014;28:479–486. PMID:25649861 DOI:10.1111/ctr12341

11. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1281–1287. PMID:14993493 DOI:10.1093/ndt/gfh128

12. Scillitani A., Guarnieri V., De Geronimo S., et al. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5634–5638.

PMID:15531522 DOI:10.1210/jc.2004-0129

13. Weidong W., Chunling L. Reduce expression of renal Na⁺ transporter in rats with PTH-induced hypercalcemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(3):534–545. PMID:14625199 DOI:10.1152/ajprenal.00044.2003

14. D'Marco L., Bellasi A., Mazzaferro S., Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J Transplant.* 2015;5(4):222–230. DOI:10.5500/wjt.v5.i4.222

15. Egbuna O.I., Taylor J.G., Bushinsky D.A., Zand M.S. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* 2007;21(4):558–566. PMID:17645720 DOI:10.1111/j.1399-0012.2007.00690.x

16. Kawarazaki H., Shibagaki Y., Fukumoto S., 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. PMID:21974702 DOI:10.1111/j.1744-9987.2011.00932.x

17. Bleskestad I.H., Thorsen I.S., Jonsson G., et al. Soluble Klotho and intact fibroblast growth factor 23 in long-term kidney transplant patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):343–350. PMID:25572388 DOI:10.1530/EJE-14-0457

18. Tomida K., Hamano T., Ichimaru N., et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation.

- Bone*. 2012;51(4):729–736. PMID:2796419 DOI:10.1016/j.bone.2012.06.027
19. Hiemstra T.F., Brown A.J., Chaudhry A.N., Walsh M. Association of calcium, phosphate and parathyroid hormone with renal allograft function: a retrospective cohort study. *Am J Nephrol*. 2013;37(4):339–345. PMID:23548209 DOI:10.1159/000348376
20. 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
21. Alshayeb H.M., Josephson M.A., Sprague S.M. CKD – Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):310–325. PMID:23102732 DOI:10.1053/j.ajkd.2012.07.022
22. Ketteler M., Elder G.J., Evenepoel P., 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(3);87:502–528. PMID:25651364 DOI:10.1038/ki.2014.425
23. Naylor K.L., Zou G., Leslie W.D., et al. Frequency of bone mineral density testing in adult kidney transplant recipients from Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2016;3(3):2–9. PMID:26779343 PMID:PMC4715326 DOI:10.1186/s40697-016-0092-y
24. Naylor K.L., Jamal S.A., Zou G.Y., et al. Fracture incidence in adult kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100(1):167–175. PMID:26154389 DOI:10.1097/TP.0000000000000808
25. Nishiyama K.K., Pauchard Y., Nikkel L.E., et al. Longitudinal HR-pQCT and Image Registration Detects Endocortical Bone Loss in Kidney Transplantation Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(3):554–561. PMID:25213758 DOI:10.1002/jbmr.2358
26. Kalinin A.P., ed. *Methods of visualization of parathyroid glands and parathyroid surgery: a guide for physicians*. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar-M Publ., 2010. 311 p. (In Russian).
27. Zakharova N.M., Vetchinnikova O.N., Ivantsova L.P. Cytological diagnosis of hyperparathyroidism. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014;59(12):36–40. (In Russian).
28. Zakharova N.M., Vetchinnikova O.N., Ivantsova L.P. Cytomorphological features of parathyroid glands with various forms of hyperparathyroidism. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016;61(10):697–700. (In Russian).
29. Kievit A.J., Tinnemans J.G.M., Idu M.M., et al. Outcome of Total Parathyroidectomy and Autotransplantation as Treatment of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Children and Adults. *World J Surg*. 2010;34(5):993–1000. PMID:20145928 PMID:PMC2848726 DOI:10.1007/s00268-010-0446-z
30. Park J.H., Kang S.-W., Jeong J.J., et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocrine Journal*. 2011;58(10):827–833. PMID:21804261
31. Lou I., Schneider D.F., Levenson G., et al. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2016;159(1):172–179. PMID:26603850 PMID:PMC4688142 DOI:10.1016/j.surg.2015.08.039
32. Ferreira G.F., Montenegro F.L.M., Machado D.J., et al. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short- and long-term impact on renal function. *CLINICS*. 2011;66(3):431–435. PMID:21552668
33. Akaberi S., Clyne N., Sterner G., 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;15:75–81. PMID:24886448 PMID:DOI:10.1186/1471-2369-15-75
34. Dewberry L.K., Weber C., Sharma J. Near total parathyroidectomy is effective therapy for tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2014;80(7):646–651. PMID:24987894
35. Messa P., Regalia A., Alfieri C.M., et al. Current indications to parathyroidectomy in CKD patients before and after transplantation. *J Nephrol*. 2013;26(6):1025–1032. PMID:24284524 DOI:10.5301/jn.5000277
36. Torregrosa J.V., Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia*. 2013;33(6):751–757. PMID:24241361 DOI:10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11888
37. Yang R.L., Freeman K., Reinke C.E., et al. Tertiary Hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: Characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation*. 2012;94(1):70–76. PMID:22706321 DOI:10.1097/TP.0b013e3182530699
38. Martin T.J. Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2322–2324. PMID:16138187 PMID:1193889 DOI:10.1172/JCI26239
39. Hsieh T.M., Sun C.K., Chen Y.T., Chou F.F. Total parathyroidectomy versus subtotal parathyroidectomy in the treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2012;78(5):600–606. PMID:22546135
40. Miao D., He B., Jiang Y., et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1–34. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2402–2411. PMID:16138191 PMID:PMC1193882 DOI:10.1172/JCI24918
41. Sadideen H.M., Taylor J.D., Goldsmith D.J. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(1):275–281. PMID:21997202 DOI:10.1007/s11255-011-0069-9
42. Schlosser K., Rothmund M., Maschuw K., et al. Graft-dependent Renal Hyperparathyroidism Despite Successful Kidney Transplantation. *World J Surg*. 2008;32(4):557–565. PMID:18204949 DOI:10.1007/s00268-007-9337-3
43. Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: The Utility of ioPTH Monitoring. *World J Surg*. 2010;34(6):1343–1349. PMID:20386902 PMID:PMC2905743 DOI:10.1007/s00268-010-0575-4
44. Nogueira E.L., Costa A.C., Santana A., et al. 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. PMID:21694663 DOI:10.1097/TP.0b013e3182247b98
45. Schwarz A., Rustien G., Merkel S., et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):584–591. PMID:17035377 DOI:10.1093/ndt/gfl583
46. Schlosser K., Endres N., Celik I., et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg*. 2007;31(10):1947–1953. PMID:17665243 DOI:10.1007/s00268-007-9187-z

47. Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z., Kovesdy C.P., et al. Management Mineral and Bone Disorder after Kidney Transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(4):389–403. PMID: 22614626 DOI:10.1097/MNH.0b013e3283546ee0
48. Courbebaisse M., Alberti C., Colas S., et al. 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. PMID:25376735 PMCID:PMC4233037 DOI:10.1186/1745-6215-15-430
49. Amer H., Griffin M.D., Stegall M.D., et al. Oral Paricalcitol Reduces the Prevalence of Posttransplant Hyperparathyroidism: Results of an Open Label Randomized Trial. *Am J Transplant.* 2013;13:1576–1585. PMID:23601186 DOI:10.1002/ajt.12227
50. Gonzalez E., Rojas-Rivera J., Polanco N., et al. Effects of Oral Paricalcitol on Secondary Hyperparathyroidism and Proteinuria of Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* 2013;95(7):e49–e52. PMID:23545517 DOI:10.1097/TP.0b013e3182855565
51. Pérez V., Sánchez-Escuredo A., Laururica R., et al. Magnetic bead-based proteomic technology to study paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur J Pharmacol.* 2013;709(1–3):72–79. PMID:23567070 DOI:10.1016/j.ejphar.2013.03.040
52. Trillini M., Cortinovis M., Ruggerenti P., et al. Paricalcitol for Secondary Hyperparathyroidism in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(5):1205–1214. PMID:25194004 DOI:10.1681/ASN.2013111185
53. Borrego Utiel F.J., Bravo Soto J.A., Merino Pérez M.J., et al. Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia.* 2015;35(4):363–373. PMID:26306956 DOI:10.1016/j.nefro.2015.06.018
54. Vetchinnikova O.N., Kantariya R.O. Therapeutic tactics in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation (review and clinical observations). *Clinical Nephrology.* 2014;1:55–63. (In Russian).
55. Vetchinnikova O.N., Shcherbakova E.O., Polyakova E.Yu. Cinacalcet in treatment of hyperparathyroidism in recipients of renal graft. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014;16(1):47–53. (In Russian). DOI:10.15825/1995-1191-2014-1-47-53
56. 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;2015:12. ID 292654. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/292654/> DOI:10.1155/2015/292654
57. Okada M., Tominaga Y., Izumi K., et al. Tertiary Hyperparathyroidism Resistant to Cinacalcet Treatment. *Ther Apher Dial.* 2011;15(Suppl 1):33–37. PMID:21595850 DOI:10.1111/j.1744-9987.2011.00924.x
58. Cohen J.B., Gordon C.E., Balk E.M., Francis J.M. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012;94(10):1041–1048. PMID:23069843 DOI:10.1097/TP.0b013e31826c3968
59. Evenepoel P., Cooper K., Holdaas H., et al. A Randomized Study Evaluating Cinacalcet to Treat Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism. *Am J Transplant.* 2014;14(11):2545–2555. PMID:25225081 DOI:10.1111/ajt.12911