

© О.Н.Ветчинникова, Е.В.Шестеро, Е.А.Егорова, 2016  
УДК 616.61- 089.843-06 : 616.71-003.85

О.Н. Ветчинникова<sup>1,2</sup>, Е.В. Шестеро<sup>2</sup>, Е.А. Егорова<sup>3</sup>

## МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

<sup>1</sup>Отделение трансплантологии и диализа, <sup>2</sup>кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов, <sup>3</sup>лабораторный отдел Московского областного научно-исследовательского клинического институт им. М.Ф.Владимирского, Россия

O.N. Vetchinnikova<sup>1,2</sup>, E.V. Shestero<sup>2</sup>, E.A. Egorova<sup>3</sup>

## MINERAL AND BONE DISORDERS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

<sup>1</sup>Department of Transplantology and Dialysis, <sup>2</sup>Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, <sup>3</sup>Laboratory Department Moscow Regional Clinical and Research Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Russian Federation

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ** – оценить распространенность и тяжесть минерально-костного обмена у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), перенесших трансплантацию почки. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 77 больных (32 мужчины, 45 женщин, медиана возраста 44 года) с ХБП, перенесших трансплантацию трупной почки с 2011 по 2015 г. Сывороточные концентрации электролитов, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, параметров азотистого метаболизма определяли по стандартным методикам, паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D (25-ОН витамин D) в плазме крови – хемилюминесцентным иммуноанализом на системе ARCHITECT. Проведен перерасчет сывороточной концентрации кальция на сывороточную концентрацию альбумина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле СКД-EPI. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гиперкальциемия, гипофосфатемия, гипомагниемия и высокий уровень ПТГ диагностированы у 15,6, 16,9, 16,9 и 87% соответственно. Определялась высокодостоверная разница между содержанием ПТГ в крови у пациентов с нормальной и сниженной функцией почечного трансплантата. Уровень витамина D в крови колебался от 6 до 30 нг/мл (медиана 14), только один пациент имел рекомендуемый диапазон ( $\geq 30$  нг/мл). Установлена обратная корреляционная зависимость ПТГ с СКФ ( $r=-0,543$ ,  $p<0,001$ ) и с сывороточной концентрацией магния ( $r=-0,241$ ,  $p=0,04$ ), прямая с активностью общей ЩФ ( $r=0,280$ ,  $p=0,015$ ). Не установлено ассоциативной связи между содержанием в крови ПТГ и сывороточными концентрациями фосфора и кальция. Определялась слабая корреляционная связь между сывороточной концентрацией фосфора и СКФ ( $r=-0,232$ ,  $p=0,04$ ), между активностью ЩФ и СКФ ( $r=0,267$ ,  $p=0,02$ ) и между сывороточной концентрацией магния и СКФ ( $r=0,230$ ,  $p=0,05$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** К распространенным проявлениям минерально-костных нарушений у реципиентов почечного трансплантата относятся пре и посттрансплантационный гиперпаратиреоз, развитие/прогрессирование которого ассоциируется с гипомагниемией, ухудшением функции почки, а также дефицит витамина D.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, минеральный обмен, посттрансплантационный гиперпаратиреоз.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to determine the prevalence and severity of mineral and bone metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing renal transplant. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 77 patients (32 men, 45 women, mean age 44) with CKD who underwent transplantation of cadaveric kidneys from 2011 to 2015. Serum concentrations of electrolytes, the activity of total alkaline phosphatase (ALP), albumin, nitrogen metabolism parameters were determined by standard methods, blood concentrations of parathyroid hormone (PTH) and vitamin D (25-OH vitamin D) – by chemiluminescent analysis on ARCHITECT-system. Serum calcium on serum albumin is reassessed, glomerular filtration rate (GFR) is calculated according to the formula CKD-EPI. **RESULTS.** Hypercalcemia, hypophosphatemia, hypomagnesemia and a high level of PTH respectively diagnosed in 15.6%, 16.9%, 16.9% and 87% patients. There was the high significant difference between blood PTH in patients with normal renal function and reduced renal graft function. The blood level of vitamin D ranged from 6 to 30 ng/mL (median 14), only one patient was in a recommended range ( $\geq 30$  ng/ml). There was the invert correlation of PTH with GFR ( $r=-0.543$ ,  $p<0.001$ ) and serum magnesium ( $r=-0.241$ ,  $p=0.04$ ), direct correlation with total ALP activity ( $r=0.280$ ,  $p=0.015$ ). The blood PTH is not associated with serum calcium and phosphorus. There was weak invert correlation between serum phosphorus and GFR ( $r=-0.232$ ,  $p=0.04$ ), between ALP activity and GFR ( $r=-0.267$ ,  $p=0.02$ ) and between serum magnesium and GFR ( $r=-0.230$ ,  $p=0.05$ ). **CONCLUSION.** Common manifestations of mineral and bone disorders in renal transplant recipients are pre- and post-transplantation hyperparathyroidism, which development/progression is associated with hypomagnesemia, deterioration of kidney function, as well as deficiency of vitamin D.

**Key words:** kidney transplantation, mineral metabolism, post-transplantation hyperparathyroidism.

Ветчинникова О.Н. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Тел. 8 (495) 684-57-91, E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование стратегии и тактики хирургических пособий, иммуносупрессивной терапии, профилактики и лечения инфекционных осложнений значительно улучшили ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП). Увеличение продолжительности жизни реципиентов почечного трансплантата обозначили для нефрологов другие задачи – предупреждение развития, коррекцию и замедление прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, минерально-костных нарушений и др.

Успешная трансплантация почки нивелирует многие эндокринно-метаболические расстройства, свойственные ХБП, однако у некоторых реципиентов сохраняются те или иные отклонения в минерально-костном метаболизме. К наиболее частым диагностическим «находкам» относятся гипофосфатемия, гиперкальциемия и повышенная функция околотитовидных желез (ОЦЖ) – персистирующий/третичный гиперпаратиреоз (ГПТ) [1–3].

Синдром гипофосфатемии, обусловленный повышенной мочевой экскрецией фосфора, встречается у большинства реципиентов в раннем послеоперационном периоде, но может персистировать в течение нескольких лет. Согласно современным воззрениям многих исследователей, сохраняющийся высокий уровень фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) в посттрансплантационном периоде – так называемый феномен «гиперфосфатонинизма» – является ведущим в генезе гипофосфатемии [4–6]. Интересны результаты одного из первых российских исследований, показавшие обратную корреляционную зависимость между ФРФ-23 и сывороточным фосфором у реципиентов на втором году после трансплантации почки и прямую – в более позднем посттрансплантационном периоде [7]. В то же время, японское исследование, включившее 34 реципиента почечного трансплантата от живого донора, обнаружило между содержанием фосфора и ФРФ-23 в крови очень слабую корреляционную связь и только в первые два послеоперационных месяца [3]. При многофакторном анализе сывороточная концентрация фосфора в первый посттрансплантационный год находилась в тесной отрицательной корреляционной зависимости исключительно с содержанием в крови паратиреоидного гормона (ПТГ) ( $p < 0,001$ ). Но независимо от причины формирования посттрансплантационной гипофосфа-

темии, длительное её существование приводит к неблагоприятным последствиям и со стороны костно-мышечной системы (остеопороз), и со стороны функционирующего почечного трансплантата, особенно при сопутствующей гиперкальциемии (нефрокальциноз) [8].

Гиперкальциемия регистрируется более чем в 50% случаев в первые три месяца после успешной трансплантации почки и в 5–10% случаев в течение первого года. Существуют несколько предположений о причинах развития посттрансплантационной гиперкальциемии – рассасывания очагов внескелетной кальцификации, уменьшение запасов фосфора в организме, восстановление кальциемического ответа кости на действие ПТГ, но в упомянутом японском исследовании единственным фактором, ответственным за посттрансплантационную гиперкальциемию, оказался уровень ПТГ в крови ( $p < 0,001$ ) [3].

Повышенная функция ОЦЖ встречается у 17–18% реципиентов почечного трансплантата, у половины из них она сочетается с гиперкальциемией. К установленным факторам риска третичного ГПТ относят длительную диализную терапию, предшествующую трансплантации почки, и тяжелое течение вторичного ГПТ, особенно при субоптимальной функции трансплантированной почки, но обсуждаются и другие возможные причины [2, 9–11].

В целом же исследований, в том числе отечественных, посвященных анализу состояния минерально-костного метаболизма у реципиентов почечного трансплантата, не так много, а их результаты не однозначны. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка распространенности и тяжести минерального обмена и костного метаболизма у больных с ХБП, перенесших трансплантацию почки.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 77 больных с ХБП, перенесших трансплантацию трупной почки в отделении трансплантологии и диализа ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в период с 2011 по 2015 г. Критерии включения: 1) длительность посттрансплантационного периода на момент включения в исследование не менее 11–12 мес и не более 60 мес (для получения максимальной информации о минерально-костных нарушениях в предтрансплантационном периоде); 2) стабильная функция почечного трансплантата в течение 12 мес до

момента включения в исследование. Критерии исключения: 1) перенесенная паратиреоидэктомия в пред- или посттрансплантационном периоде; 2) терапия препаратами витамина D или цинакалцетом на момент включения в исследование.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Все пациенты имели недиабетическую нефропатию длительностью, включая додиализную ХБП, от нескольких до 25–30 лет; у большинства пациентов диагностирован хронический гломерулонефрит с гистологическим подтверждением в нескольких случаях. В претрансплантационном периоде преобладающей модальностью диализной терапии был гемодиализ. Длительность удо-

влетворительной функции первичного почечного трансплантата у двух пациентов составила 42 и 36 мес, у третьего – трансплантатэктомия выполнена на третьи сутки после операции из-за тромбоза почечной артерии. В целом медиана общей продолжительности заместительной почечной терапии перед трансплантацией почки, включая двух пациентов с первичной трансплантацией почки, составила 15 (0–104) мес.

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 кальцинейрина (циклоsporин А, такролимус под контролем плазменной концентрации препарата), препарат группы микофенолатов.

Информация о состоянии минерального метаболизма в претрансплантационном периоде по результатам опроса и анализа медицинской документации получена для 56 пациентов. ГПТ диагностирован у 25 больных: легкого (ПТГ до 800 пг/мл) течения – у 5, среднетяжелого (800–1000 пг/мл) – у 9 и тяжелого (>1000 пг/мл) – у 11 больных; гиперфосфатемия определялась у 11 и гиперкальциемия – у 7 больных; лечение цинакалцетом проводилось у 5, альфакальцидолом и кальцитриолом – у 15 больных.

Сывороточные концентрации электролитов, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, параметров азотистого метаболизма и концентрацию белка в моче определяли по стандартным методикам, паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D (25(OH)D) в плазме крови – хемилюминесцентным иммуноанализом на системе «ARCHITECT». Проведен перерасчет сывороточной концентрации кальция на сывороточную концентрацию альбумина [12]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [13]). Обследование больных выполнено дважды с интервалом 1–8 мес (медиана 6).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v. 6.0». Результаты исследования представлены как медиана [минимальное – максимальное значение]. Для проверки гипотезы о соответствии распределения нормальному закону применялся одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова. В группах с распределением, отличным от нормального, применены непараметрические критерии. Использованы

Таблица 1

### Демографическая и клиническая характеристика реципиентов почечного трансплантата

Параметр	Все больные (n=77)
Пол, М/Ж	32 (41,6%)/ 45 (58,4%)
Возраст, лет [медиана (мин. – макс.)]	44 (21–66)
Заболевание почек, число больных	
Хронический гломерулонефрит	43 (55,8%)
Гломерулонефрит при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системный васкулит)	6 (7,8%)
Поликистоз почек	15 (19,5%)
Хронический интерстициальный нефрит	4 (5,2%)
Врожденная (наследственная) нефропатия	4 (5,2%)
Прочие (гипертонический нефросклероз, амилоидоз гемолитико-уремический синдром и др.)	5 (6,5%)
Модальность диализа, число больных	
Гемодиализ	49 (63,6%)
Перитонеальный диализ	20 (26,0%)
Гемодиализ + перитонеальный диализ	3 (3,9%)
Без диализа	5 (6,5%)
Длительность диализной терапии, мес [медиана (мин. – макс.)]	
Гемодиализ	19 (2–104)
Перитонеальный диализ	9 (1–53)
Гемодиализ + перитонеальный диализ	23 (14–44)
Трансплантация почки, число больных	
Первичная	74 (96,1%)
Повторная	3 (3,9%)
Функция почечного трансплантата, число больных (%)	
Немедленная	51 (66,2)
Отсроченная	26 (33,8)
Поддерживающая иммуносупрессивная терапия, число больных	
Стероиды	74 (96,1%)
Циклоспорин А	17 (22,1%)
Такролимус	60 (77,9%)
Препараты группы микофенолатов	77 (100%)
Длительность посттрансплантационного периода на момент включения в исследование, мес [медиана (мин. – макс.)]	20 (12–60)

**Функция почечного трансплантата и состояние минерально-костного метаболизма у реципиентов, медиана (мин. – макс.)**

Параметр	1-е обследование, n=77	2-е обследование, n=77	p
СКФ, мл/мин	55 (17–138)	60 (17–120)	Нд
Протеинурия, г/сут	0,2 (0–1,8)	0,2 (0–2,0)	Нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (1,0–1,6)	Нд
Кальций общий (корректированный на альбумин), ммоль/л	2,4 (2,1–2,9)	2,5 (2,1–3,2)	Нд
Фосфор, ммоль/л	0,98 (0,51–1,47)	1,07 (0,7–1,42)	Нд
ПТГ, пг/мл	146 (18–653)	140 (38–642)	Нд
ЩФ, ед/л (норма 26–115)	72 (28–228)	79 (30–213)	Нд
Магний, ммоль/л (норма 0,7–0,98)	0,77 (0,6–1,01)	0,73 (0,57–1,2)	Нд

Примечание. Нд – различия между показателями в сравниваемых группах статистически незначимы.

критерий Краскела–Уоллиса (для сравнения трех групп), Манна–Уитни (с коррекцией критического уровня значимости по поправке Бонферрони, т.е.  $p < 0,05/3 = 0,0167$ ) и метод ранговой корреляции Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования функции почечного трансплантата и состояния минерально-костного метаболизма у наблюдаемых реципиентов представлены в табл. 2.

Различия между результатами обоих исследований не превышали 15%, поэтому для дальнейшего анализа использованы усредненные значения для каждого параметра. СКФ колебалась от 17 до 120 мл/мин: более или равную 60 мл/мин имели 39, в диапазоне 30–59 мл/мин – 29, 15–29 мл/мин – 9 реципиентов. Индивидуальный анализ параметров минерально-костного метаболизма выявил следующее. Повышение сывороточной концентрации ионизированного кальция до 1,4–1,5 ммоль/л регистрировали у 9 (11,7%), общего кальция до 2,6–3,0 ммоль/л – у 7 (9,1%). Всего гиперкальциемия имела место у 12 (15,6%) пациентов; гипокальциемия отсутствовала. При сравнении сывороточных концентраций кальция у реципиентов с различной функцией почечного трансплантата различий не выявлено. Гипофосфатемия (0,54–0,84 ммоль/л) определялась у 13 (16,9%) пациентов, гиперфосфатемия – ни у одного; содержание фосфора в крови имело тенденцию к увеличению у пациентов со сниженной функцией почки. Гипомагниемия (0,61–0,69 ммоль/л) наблюдалась у 13 (16,9%), гипермагниемия (1,0–1,02 ммоль/л) – у 4 пациентов, медиана сывороточной концентрации магния находилась в нижней трети референсного диапазона. Изменение сывороточной концентрации магния имело волнообразный характер – его содержание оказалось выше у реципиентов с СКФ в диапазо-

не 59–30 мл/мин, чем у пациентов с нормальной и более низкой СКФ. ПТГ колебался в широких пределах – от 18 до 647 пг/мл, у одной пациентки он составил 1500 пг/мл. Определялась высокодостоверная разница между содержанием ПТГ в крови у пациентов с нормальной и сниженной функцией почечного трансплантата. Гипофосфатемия, гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ в крови (типичная лабораторная симптоматика третичного ГПТ) регистрировались у 5 больных, все они имели тяжелый вторичный ГПТ на этапе диализной терапии.

Повышенный уровень активности общей ЩФ (130, 220, 507 и 128 ЕД/л) определялся у 4 пациентов, из них у троих – с высоким (соответственно 491, 175 и 1500 пг/мл) и у одного с нормальным (76 пг/мл) уровнем ПТГ, но имеющим хронический гепатит В. У половины пациентов (53%) активность ЩФ находилась в средней трети физиологической нормы, у трети (36%) – в верхней трети и у нескольких (10%) – в нижней трети, причем, как и для ПТГ, прослеживалась четкая зависимость между активностью ЩФ и функцией трансплантированной почки.

Частота гиперкальциемии, гипофосфатемии и повышенного уровня ПТГ у реципиентов оказа-

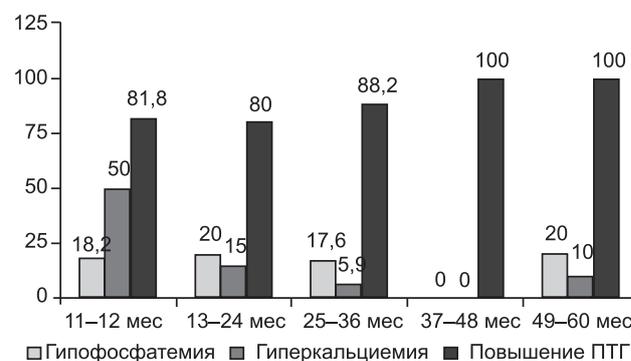


Рис. 1. Реципиенты почечного трансплантата (%) с гиперкальциемией, гипофосфатемией и повышенным уровнем ПТГ.

**Состояние минерально-костного метаболизма у реципиентов в зависимости от функции почечного трансплантата, медиана (мин. – макс.)**

Параметр	Пациенты				Различия между группами (p)			
	Все (n=77)	С СКФ $\geq 60$ мл/мин (n=41) 1-я группа	С СКФ 59–30 мл/мин (n=29) 2-я группа	С СКФ 29–15 мл/мин (n=9) 3-я группа	1–2–3-я группы	1–2-я группы	2–3-я группы	1–3-я группы
СКФ, мл/мин	60 (17–120)	60 (70–120)	50 (37–59)	21 (17–26)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Длительность после трансплантации почки, мес	20 (11–60)	18 (11–60)	26 (11–60)	44 (11–60)	0,082	0,092	0,293	0,081
Протеинурия, г/сут	0,2 (0–2,2)	0,1 (0–1,5)	0,1 (0–1,2)	1,0 (0,7–2,2)	0,001	0,418	<0,001	<0,001
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,1–1,4)	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,2–1,3)	0,903	0,769	0,976	0,711
Кальций общий (корректированный на альбумин), ммоль/л	2,4 (2,1–3,0)	2,4 (2,2–3,0)	2,4 (2,2–2,8)	2,4 (2,1–2,5)	0,658	0,928	0,417	0,419
Фосфор, ммоль/л	1,0 (0,54–1,45)	0,98 (0,54–1,3)	0,98 (0,64–1,45)	1,1 (0,83–1,45)	0,058	0,483	0,093	0,011
ПТГ, пг/мл	136 (18–1500)	110 (18–1500)	161 (86–520)	371 (138–647)	<0,001	<0,001	0,013	<0,001
ЩФ, ЕД/л (норма 26–115)	74 (29–507)	72 (29–507)	73 (45–220)	97 (77–130)	0,004	0,887	<0,001	0,002
Магний, ммоль/л (норма 0,7–0,98)	0,75 (0,61–1,02)	0,73 (0,62–1,0)	0,78 (0,65–1,02)	0,71 (0,61–0,91)	<0,001	0,01	<0,001	<0,001

лась практически одинаковой в различные по длительности периоды после трансплантации почки (рис. 1).

Абсолютные значения содержания в крови параметров минерально-костного обмена представлены в табл. 3.

Сопоставление параметров минерально-костного метаболизма у наблюдаемых пациентов

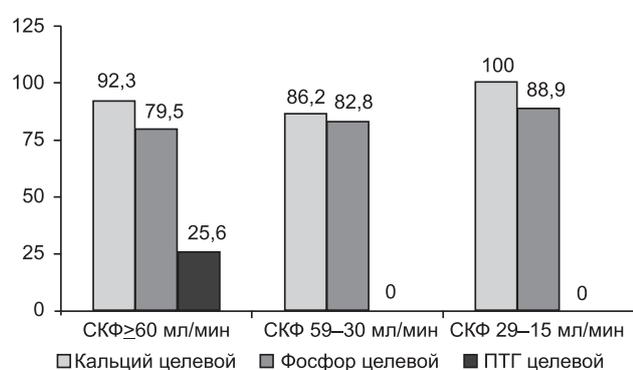


Рис. 2. Реципиенты почечного трансплантата (%) с целевыми значениями в крови кальция, фосфора, ПТГ.

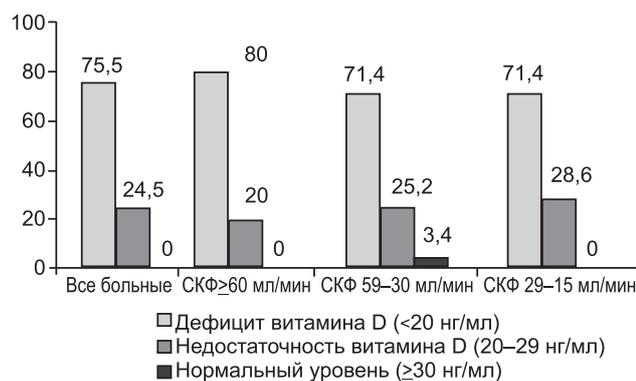


Рис. 3. Реципиенты почечного трансплантата (%) с дефицитом и недостаточностью витамина D.

с целевыми значениями, указанными в «Национальных рекомендациях по минеральным и костным нарушениям при ХБП» [14], установлено следующее. В группе реципиентов, имеющих удовлетворительную функцию почечного трансплантата (СКФ  $\geq 60$  мл/мин), целевые значения кальция и фосфора крови имели 36 и 31 человек соответственно, целевое значение ПТГ в крови – только 10 человек. В двух других группах реципиентов со сниженной функцией почечного трансплантата целевые значения кальция в крови определялись у 25 и 9 человек, фосфора в крови – у 24 и 8 человек, целевое значение ПТГ крови – ни у одного (различия достоверны только для ПТГ –  $p < 0,004$ ) (рис. 2).

Уровень витамина D в крови колебался в широких пределах независимо от функции почечного трансплантата – от 6 до 30 нг/мл (медиана 14 нг/мл). Только один пациент имел уровень витамина D в рекомендуемом диапазоне ( $\geq 30$  нг/мл), у большинства (75,5%) – определялся дефицит – менее 20 нг/мл (рис. 3).

При множественном корреляционном анализе получены следующие результаты. Определялись высокодостоверная обратная корреляционная зависимость между плазменным уровнем ПТГ и СКФ ( $r = -0,543$ ,  $p < 0,001$ ) и прямая с суточной протеинурией ( $r = 0,414$ ,  $p < 0,001$ ) и предтрансплантационным плазменным уровнем ПТГ ( $r = 0,483$ ,  $p = 0,007$ ). Менее выраженная прямая корреляционная зависимость определялась между плазменным уровнем ПТГ и активностью общей ЩФ ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,015$ ) и обратная с сывороточной концентрацией магния ( $r = -0,241$ ,  $p = 0,04$ ). Не уста-

новлено ассоциативной связи между содержанием в крови ПТГ и сывороточными концентрациями фосфора, кальция и витамина D, длительностью диализного этапа лечения и посттрансплантационного периода. Определялась различной выраженности отрицательная корреляционная связь между сывороточной концентрацией фосфора и СКФ ( $r=-0,232$ ,  $p=0,04$ ), между активностью ЩФ и СКФ ( $r=-0,267$ ,  $p=0,02$ ), между сывороточной концентрацией магния и СКФ ( $r=-0,23$ ,  $p=0,05$ ) и между суточной протеинурией и СКФ ( $r=-0,327$ ,  $p=0,009$ ). Не установлено каких-либо ассоциативных связей между сывороточной концентрацией кальция и другими параметрами минерально-костного обмена.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты представленного исследования убедительно свидетельствуют – реципиенты почечного трансплантата представляют группу повышенного риска в плане нарушений со стороны минерального обмена и костного метаболизма. У некоторых реципиентов те или иные проявления этих нарушений могут возникнуть в предтрансплантационном периоде и редуцировать или наоборот прогрессировать после трансплантации почки, у других – развиваются *de novo*. Полученные нами данные согласуются с мнением ряда исследователей, что минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата имеют сложное происхождение, а взаимоотношения многочисленных факторов, участвующих в их развитии, не обязательно носят непосредственный характер [15, 16].

Наиболее частая составляющая минерально-костных нарушений у реципиентов – пропорциональное снижению функции почечного трансплантата, повышение уровня ПТГ в крови, т.е. посттрансплантационный ГПТ. Обращает внимание, что лишь единичные реципиенты, в том числе в группе с хорошо функционирующей почкой, имели плазменную концентрацию ПТГ в пределах целевых значений [14]. Скорее всего, у определенной доли пациентов ГПТ имеет функциональный характер, обусловленный недостаточным содержанием в организме магния, у другой – персистирующий характер вследствие вторичного ГПТ в предтрансплантационном периоде. Подтверждением сказанному служит установленная обратная корреляционная зависимость между содержанием в крови ПТГ и магния и прямая между пред- и посттрансплантационными плазменными концентрациями ПТГ. Влияние

вторичного ГПТ перед трансплантацией почки на функцию ОЩЖ у реципиентов демонстрируют и другие исследования [2]. Повышение плазменного уровня ПТГ по мере ухудшения функции почки является закономерным процессом, инициированным задержкой фосфора в организме, хотя при проведении корреляционного анализа не получено прямой зависимости между уровнями ПТГ и фосфора. Гиперфосфатемия оказывает стимулирующее воздействие на функцию ОЩЖ самостоятельно, а также через ФРФ-23, синтез которого, как было показано, при прогрессировании нефропатии трансплантата увеличивается [7]. Очень вероятно, что накопление ПТГ у реципиентов со сниженной функцией почечного трансплантата параллельно с повышением его секреции в ОЩЖ связано ещё и с замедлением его деградации.

Наряду с повышенной секрецией ПТГ, для реципиентов почечного трансплантата характерен дисбаланс в метаболизме фосфора. Гипофосфатемия, регистрируемую у наших пациентов, как к концу первого года, так и через несколько лет после трансплантации почки, объясняют воздействием нескольких факторов – усилением функции ОЩЖ, приемом некоторых классов иммуносупрессивных препаратов, высоким уровнем ФРФ-23 в предтрансплантационном периоде. По мнению некоторых авторов исключительно ФРФ-23 является независимым предиктором гипофосфатемии, в то время как другие – установили ведущую роль пред- и посттрансплантационного уровня ПТГ [3–6]. Наше исследование не позволяет подтвердить или опровергнуть эти положения, но поскольку оба гормона принимают участие в метаболизме фосфора, то, по-видимому, оба они могут быть причастны к формированию посттрансплантационной гипофосфатемии. К настоящему времени обнаружены и другие новые гуморальные факторы, которые также способствуют гипофосфатемии [17].

Ещё одно проявление минерально-костных нарушений у реципиентов почечного трансплантата – гиповитаминоз D. Плазменный уровень 25(OH)D не отражает содержания в крови активной формы витамина D – D-гормона [ $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$ ]; при дефиците первого концентрация второго может оставаться нормальной или даже увеличиваться вследствие повышения секреции ПТГ [18]. В то же время, концентрация 25(OH)D в крови – это оптимальный индикатор для мониторинга обеспеченности организма витамином D. Он является основной формой данного витамина в циркуляции, имеет длительный период полужизни – 2–3 нед и отражает поступление витамина D

с пищей, прием нативных препаратов витамина D и синтезированного в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [18]. Установлено, что пациенты, страдающие ХБП, с недостаточностью витамина D[25(OH)D] имеют худшую функцию почек и повышенный уровень ПТГ [19]. В ранее проведенном нами исследовании у женщин с ХБП в период беременности также установлено, что частота выявления гиповитаминоза D зависела от функции почек [20]. Данное исследование не выявило связи между плазменными концентрациями витамина D и ПТГ, с одной стороны, и содержанием витамина D в крови и функцией почечного трансплантата – с другой, что, вместе с тем, не исключает участия дефицита витамина D в формировании посттрансплантационного ГПТ. Это участие осуществляется путем сложных взаимодействий между всеми факторами, ответственными за регуляцию минерального и костного метаболизма [16]. Описаны отдельные случаи, когда нормализация уровня витамина D[25(OH)D] в крови (даже при концентрации более 60 нг/мл) не устранила возрастания уровня ПТГ [21, 22].

Полученные в ходе исследования данные имеют практический интерес, в частности, для совершенствования клинических рекомендаций по диагностике и коррекции минерально-костных нарушений у больных с ХБП после трансплантации почки. Возможно, у реципиентов почечного трансплантата следует обсудить другой допустимый диапазон целевых значений ПТГ, нежели у больных с ХБП. Представляется целесообразным у этих больных включить в перечень диагностических параметров определение в крови витамина D. Наконец, с учетом распространенности дефицита витамина D и участием этого дефицита в развитии и прогрессировании минерально-костных нарушений пациентам после трансплантации почки показано назначение препаратов витамина D.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенными проявлениями минерально-костных нарушений у больных с ХБП, перенесших трансплантацию почки, являются посттрансплантационный ГПТ и дефицит витамина D. К факторам риска посттрансплантационного ГПТ относятся вторичный ГПТ в предтрансплантационном периоде, гипомагниемия и сниженная функция почечного трансплантата. Представляется целесообразным коррекция дефицита витамина D с целью профилактики развития и замедления прогрессирования посттрансплантационного ГПТ.

*Ограничение исследования.* Небольшое число пациентов, включенных в исследование, с недлительным сроком динамического наблюдения за параметрами минерально-костного метаболизма. Отсутствие данных о содержании в крови бикарбоната – параметра, включенного Национальными рекомендациями в перечень лабораторных показателей минерального обмена, а также специальных узкоспецифических тестов, отражающих состояние минерального обмена и костного метаболизма. Необходимо продолжить исследования в этом направлении с вовлечением большей когорты реципиентов с длительным сроком динамического наблюдения и расширенным спектром параметров, информирующих о состоянии минерально-костного метаболизма.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kinnaert P, Nagy N, Decoster-Gervy C et al. Persistent Hyperparathyroidism Requiring Surgical Treatment after Kidney Transplantation. *World J Surg* 2000; 24: 1391–1395
2. 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: 1281–1287
3. 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
4. Bhan I, Shah A, Holmes J et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary Hyper-Phosphatonism? *Kidney Int* 2006; 70: 1486–1494
5. Evenepoel P, Naesens M, Claes K et al. Tertiary hyperphosphatonism accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol level in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1193–1200
6. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H et al. Recovery of hyperphosphatonism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1829–1836
7. Есаян АМ, Каюков ИГ, Нимгирова АН и др. Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов почечного аллотрансплантата. *Нефрология* 2012; 16 (4): 50–54. [Esayan AM, Kayukov IG, Nimgirova AN i dr. Factor rosta fibroblastov 23 tipa u recipientov pochechnogo allotransplantata. *Nefrologija* 2012; 16 (4): 50–54]
8. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M. Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. *A J Transplant* 2009; 9: 2470–2478
9. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T et al. Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. *Clin Transplant* 2011; 25: E566–E570
10. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU et al. No trend towards a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 746–753
11. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 3]: 94–97
12. 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
13. 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

14. Нефрология. Клинические рекомендации. Ред.: Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 816 с. [Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii. Red.: Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaja NL. GEOTAR-Media, M., 2016, 816 s.]

15. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15 (4): 11–20 [Dobronravov VA. Sovremenniy vzgliad na patofiziologiyu vtorichnogo giperparatireoza: rol' faktora rosta fibroblastov 23 i Klotho. *Nefrologija* 2011; 15 (4): 11–20]

16. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Цориев ТТ и др. Эндокринная функция костной ткани. *Остеопороз и остеопатии* 2015; 1: 28–37 [Grebennikova TA, Belaya Zhe, Tsoriev TT i dr. Endocrinnaya funkciya kostnoy tkani. *Osteoporoz i osteopatii* 2015; 1: 28–37]

17. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20 (5): 230 – 236. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.001

18. 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; PMID: 21646368; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

19. Kim SM, Choi HJ, Lee JP et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Renal Nutr* 2014; 24 (1): 20–25; <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2013.07.003>

20. Никольская ИГ, Ветчинникова ОН. Влияние беременности и хронической болезни почек на минерально-костный метаболизм. VIII съезд Научного общества нефрологов России. Сборник тезисов. Москва, 11-13 ноября 2015 г. С. 76 [Nikol'skaya IG, Vetchinnikova ON. Vliyanie beremennosti i chronicheskoy bolezni pochek na mineral'niy i kostniy metabolism. VIII s'ezd Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii. Sbornik tezisov. Moskva. S. 76]

21. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–148; PMID: 23306192; <http://dx.doi.org/10.3390/nu5010111>

22. Schottker B, Haug U, Schomburg L et al. Strong association of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 782–793; PMID: 23446902; <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.047712>

#### Сведения об авторах:

Ветчинникова Ольга Николаевна, д.м.н.

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей. Тел.: 8 (495) 684-57-91, E-mail: [olg-vetchinnikova@yandex.ru](mailto:olg-vetchinnikova@yandex.ru)

Olga N. Vetchinnikova MD, DMedSci

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Schepkina Str. 61/2, build. 6. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Surgical Department of Transplantology and Dialysis, Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical. Phone 8 (495) 684-57-91, E-mail: [olg-vetchinnikova@yandex.ru](mailto:olg-vetchinnikova@yandex.ru)

Шестеро Елена Владимировна

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, клинический ординатор. Тел.: 8 (495) 684-57-91, E-mail: [alenca0606@mail.ru](mailto:alenca0606@mail.ru)

Elena V. Shestero MD

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Schepkina Str. 61/2, build. 6. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical. Phone 8 (495) 684-57-91 E-mail: [alenca0606@mail.ru](mailto:alenca0606@mail.ru)

Егорова Екатерина Александровна

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», лабораторный отдел, врач лабораторной диагностики. Тел.: 8 (495) 684-57-91 Ekaterina A. Egorova, MD

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Schepkina Str. 61/2, build. 6. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Laboratory Department. Phone 8 (495) 684-57-91

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 17.05.2016 г.

Принята в печать: 12.09.2016 г.