

# Многофакторный анализ причин острого почечного повреждения после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза

Е.В. Паршина<sup>1</sup>, А.Б. Зулкарнаев<sup>2</sup>, С.С. Михайлова<sup>1</sup>, П.Н. Кислый<sup>1</sup>, Р.А. Черников<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение амбулаторного диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

<sup>2</sup> Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6

<sup>3</sup> Отделение эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

## Multivariate analysis of the causes of acute renal injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

E.V. Parshina<sup>1</sup>, A.B. Zulkarnaev<sup>2</sup>, S.S. Mikhaylova<sup>1</sup>, P.N. Kislyy<sup>1</sup>, R.A. Chernikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of outpatient dialysis, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., 198103, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Surgical Department of Transplantology and dialysis, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., 129110, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of endocrine surgery, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., 198103, Saint-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, паратиреоидный гормон, кальций

### Резюме

**Цель:** провести многофакторный анализ факторов риска острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов, прооперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

**Материалы и методы:** в ретроспективное когортное исследование включено 290 пациентов, которым была впервые выполнена успешная селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) по поводу ПГПТ. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012. Многофакторный анализ проводили при помощи бинарной логистической регрессии.

**Результаты:** частота развития ОПП в нашей выборке составила 36,6%. Мы выделили следующие группы факторов. Среди *компонентов коморбидного фона* значимыми факторами риска были возраст (ОШ 1,05 [95%ДИ 1,02; 1,08] на каждый год,  $p=0,002$ ), ИМТ (ОШ 1,07 [95%ДИ 1,02; 1,13] на каждый кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ), анемия (есть/нет ОШ 3,38 [95%ДИ 1,38; 8,2],  $p=0,008$ ), но не сахарный диабет (есть/нет ОШ 0,96 [95%ДИ 0,42; 2,2],  $p=0,959$ ), артериальная гипертензия (есть/нет ОШ 1,29 [95%ДИ 0,62; 2,69],  $p=0,492$ ), хроническая болезнь почек (есть/нет ОШ 1,06 [95%ДИ 0,5; 2,23],  $p=0,88$ ). Среди заболеваний, ассоциированных с ПГПТ, значимыми факторами были: наличие переломов в анамнезе (есть/нет ОШ 5,6 [95%ДИ 1,4; 22,4],  $p=0,0015$ ), значение минеральной плотности кости (МПК) (ОШ 1,9 [95%ДИ 1,19; 3,03] на каждое SD,  $p=0,007$ ).

Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна  
e-mail: pannn@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Ekaterina V. Parshina  
e-mail: pannn@yandex.ru

Среди «почечных» факторов риска значимыми были протеинурия (есть/нет ОШ 4,31 [95%ДИ 1,64; 11,35],  $p=0,003$ ), рСКФ (ОШ 1,02 [95%ДИ 1,0; 1,03] на каждый мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,042$ ), факт приема иАПФ/БРА (ОШ 2,84 [95%ДИ 1,58; 5,12],  $p=0,001$ ), факт приёма диуретиков (ОШ 2,23 [95%ДИ 1,11; 4,44],  $p=0,023$ ), но не прием антагонистов кальция (ОШ 1,75 [95%ДИ 0,88; 3,48],  $p=0,11$ ). Факт интраоперационной гипотонии, минимальное среднее АД, а также продолжительность гипотонии не увеличивали риск ОПП ( $p=0,945$ ,  $0,883$  и  $0,865$  соответственно).

Среди специфических ППТ-ассоциированных факторов риска значимыми были: предоперационный уровень ПТГ (ОШ 1,03 [95%ДИ 1,01; 1,05] на каждый пмоль/л,  $p=0,002$ ), Δ ПТГ (ОШ 1,03 [95%ДИ 1,01; 1,06] на каждый пмоль/л,  $p=0,003$ ), но не предоперационный уровень Ca<sup>2+</sup> крови (ОШ 0,4 [95%ДИ 0,06; 2,56] на каждый ммоль/л,  $p=0,337$ ) и выраженность его снижения (ОШ 0,35 [95%ДИ 0,04; 3,53] на каждый ммоль/л,  $p=0,352$ ).

**Выводы:** высокий риск развития ОПП после ПТЭ должен быть принят во внимание, факторы риска развития этого осложнения при планировании ПТЭ должны быть выявлены и учтены, при этом особое внимание следует уделить модифицируемым факторам риска: ИМТ, анемия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень ПТГ.

### Abstract

**Aim:** to conduct multivariate analysis of the risk factors for the development of postoperative acute kidney injury (AKI) after surgery for primary hyperparathyroidism (PHPT).

**Materials and methods:** we performed a retrospective cohort study of 290 patients who underwent successful selective parathyroidectomy (PTx) for PHPT for the first time. AKI was defined according to KDIGO 2012 criteria.

**Results:** the incidence of AKI in our cohort was 36.6%. We have grouped the risk factors as follows. Among the comorbid conditions, significant risk factors were age (OR 1.05 [95%CI 1.02; 1.08] per a year,  $p=0.002$ ), BMI (OR 1.07 [95%CI 1.02; 1.13] per each kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.005$ ), anemia (yes/no OR 3.38 [95%CI 1.38; 8.2],  $p=0.008$ ), but not diabetes (yes/no OR 0.96 [95%CI 0.42; 2.2],  $p=0.959$ ), hypertension (yes/no OR 1.29 [95%CI 0.62; 2.69],  $p=0.492$ ), chronic kidney disease (yes/no OR 1.06 [95%CI 0.5; 2.23],  $p=0.88$ ). Among the PHPT-associated conditions, significant factors were: a history of fractures (yes/no OR 5.6 [95%CI 1.4; 22.4],  $p=0.0015$ ), bone mineral density value (BMD) (OR 1.9 [95%CI 1.19; 3.03] per each SD,  $p=0.007$ ).

Among the "renal" risk factors – proteinuria (yes/no OR 4.31 [95%CI 1.64; 11.35],  $p=0.003$ ), eGFR (OR 1.02 [95%CI 1.0; 1.03] per each ml/min/1.73 м<sup>2</sup>,  $p=0.042$ ), use of ACE inhibitors/ARBs (OR 2.84 [95%CI 1.58; 5.12],  $p=0.001$ ), use of diuretics (OR 2.23 [95%CI 1.11; 4.44],  $p=0.023$ ), but not calcium channel blockers (OR 1.75 [95%CI 0.88; 3.48],  $p=0.11$ ), significantly increased risk of AKI. Intraoperative hypotension, minimal mean arterial pressure and hypotension duration did not increase the risk of AKI ( $p=0.945$ ,  $0.883$  and  $0.865$ , respectively).

Among the specific PHPT-associated risk factors, significant were preoperative PTH level (OR 1.03 [95%CI 1.01; 1.05] per each pmol/l,  $p=0.002$ ), Δ PTH (OR 1.03 [95%CI 1.01; 1.06] per each pmol/l,  $p=0.003$ ), but not preoperative serum ionized calcium level (OR 0.4 [95%CI 0.06; 2.56] per each mmol/l,  $p=0.337$ ) as well as the severity of its decrease (OR 0.35 [95%CI 0.04; 3.53] per each mmol/l,  $p=0.352$ ).

**Conclusions:** the high risk of AKI after PTx for PHPT should be taken into account, risk factors of this complication should be identified and considered when planning PTx, special attention should be paid to modifiable risk factors: BMI, anemia, use of ACE inhibitors/ARBs, preoperative PTH level.

**Key words:** acute kidney injury, primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, parathyroid hormone, calcium

### Введение

Общепринятым и наиболее эффективным методом лечения первичного гиперпаратиреоза (ППТ) является паратиреоидэктомия (ПТЭ) [1]. Данное оперативное вмешательство является малоинвазивным и сопровождается малой частотой осложнений – не более 2% [2]. При этом наиболее часто распространенными осложнениями являются хирургические: кровотечение, нагноение области послеоперационной раны, парез возвратного гортанного нерва и др. Помимо этого могут развиваться и генерализованные осложнения: гипокальциемия, синдром «голо-

ной кости», а также крайне редкие неспецифические осложнения: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и др. [1, 3].

Малоизученной является частота ухудшения функции почек в послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. Согласно традиционному представлению, паратиреоидэктомия не предполагает повышенного риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде. По данным единственного проспективного когортного исследования частота ОПП составила примерно 3% [4]. При этом авторы отметили, что недостаточный объем выборки не по-

зволил им сделать объективные выводы о частоте развития ОПП. Вместе с тем субъективный опыт нашего центра (Университетской клиники Высоких Медицинских Технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ), выполняющего более 500 таких операций ежегодно, свидетельствует о значительно более высокой частоте развития ОПП. Это косвенно подтверждается данными экспериментального исследования, в котором было показано, что резкое снижение ПТГ в результате ПТЭ оказывает прямое негативное действие на жизнеспособность клеток эпителия проксимальных канальцев, приводя к ухудшению функции почек [5]. Кроме этого, хорошо известно об ухудшении функции почечного трансплантата после выполнения паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза [6, 7].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [8], во многом повторяющим наиболее авторитетные зарубежные клинические рекомендации KDIGO [9], ОПП определяется как «быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов». В настоящее время нет сомнений в том, что ОПП существенно увеличивает риск серьезных нежелательных явлений, таких как развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [10-12].

Таким образом, существуют предпосылки к тому, чтобы считать риск развития ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ клинически значимым. Учитывая возможные неблагоприятные последствия ОПП, важно выявить потенциальные факторы развития этого осложнения. Однофакторный анализ даёт несколько искаженное представление о факторах риска, что определило актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** провести многофакторный анализ факторов риска развития ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ.

**Материалы и методы:** было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 290 пациентов, которым была проведена успешная ПТЭ по поводу ПГПТ. Показания к выполнению ПТЭ были определены в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ПГПТ [13]. Медиана предоперационных значений ПТГ составила 14,8 пмоль/л [Q1-Q3: 10,7; 21,5].

Медиана возраста прооперированных больных составила 59 лет [Q1-Q3: 50,3; 66,8; от 17 до 86]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 93,8% (272 из 290), доля мужчин составила 6,2% (18 из 290). Медиана индекса коморбидности, оцененная в баллах по шкале CIRS [14], составила 7 баллов [Q1-Q3: 5;9, от 2 до 15].

Предоперационное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку лабораторных данных, результатов инструменталь-

ного обследования (при их наличии). Все пациентам в рамках осмотра проводилось УЗИ ОЩЖ.

Для оценки почечной функции до операции использовалась формула расчета скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) СКД-ЕР1 [15]. У части пациентов для расчёта СКФ и в качестве базового значения для последующей установки диагноза ОПП и стадирования ОПП использовался уровень креатинина сыворотки, оцененный в день поступления в стационар (накануне операции), у остальных пациентов – результат догоспитального обследования (давностью не более 14 дней).

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена стандартная открытая селективная паратиреоидэктомия, которая при необходимости дополнялась ревизией шеи.

При анализе длительности анестезии мы ограничивались временем, в течение которого пациент находился на ИВЛ. Медиана длительности ИВЛ составила 45 мин [Q1-Q3: 35; 60, от 15 до 115]. Интраоперационная гипотензия (ИОГ) определялась нами как снижение среднего артериального давления (САД) менее 65 мм рт.ст. Частота интраоперационного снижения САД в нашей выборке была невелика и составляла 5,2% (15 из 290). Средняя продолжительность гипотонии также была невелика – медиана этого показателя составила 10 мин [Q1-Q3: 10; 15].

Все фрагменты удалённой ткани подвергались обязательному последующему гистологическому исследованию. У большинства пациентов (91,4%, 265 из 290) причиной ПГПТ была солитарная аденома ОЩЖ. У 25 (8,6%) пациентов в ходе операции было удалено две ОЩЖ, по результатам гистологического исследования удаленной ткани у 12 пациентов имела место аденома, у 13 – гиперплазия второй ОЩЖ.

Лабораторное обследование в послеоперационном периоде включало определение ПТГ, ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-3 сутки после операции. Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [13] и определялось динамикой уровня ионизированного кальция крови. Уровень креатинина также определялся ежедневно в 1-3 сутки послеоперационного наблюдения, для расчета бралось максимальное значение показателя в 1-2 сутки. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012 [9].

Для оценки количественных показателей и остатков на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка (модификация Ройстона). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Многофакторный анализ факторов риска развития ОПП проводили при помощи бинарной логистической регрессии. Поскольку на первом этапе многофакторного анализа нашей целью было не прогнозирование риска ОПП, а оценка значимости определенных факторов с учетом других факторов риска, все предикторы включались в модель принудительно. Приводили оценку ОШ (экспоненту регрессионных коэффициентов), ее 95%ДИ и р-значение.

При диагностике модели оценивали стандартизированные остатки и проводили тест на наличие значимой мультиколлинеарности с использованием фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Качество модели (соответствие фактическим данным) оценивали при помощи критерия согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow). Долю объясненной дисперсии зависимой переменной определяли на основе значения псевдо-R2 Найджелкерка ( $R^2_N$ ).

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

## Результаты

Частота ОПП в раннем послеоперационном периоде в нашей выборке составила 36,6% (106 из 290), в большинстве случаев (93%) соответствуя 1 стадии согласно критериям KDIGO-2012. Для оценки связи развития ОПП с различными потенциальными факторами риска мы применили многофакторный анализ, сгруппировав изучаемые предикторы.

**Компоненты коморбидного фона.** Мы оценили связь различных компонентов коморбидного фона – наиболее значимых и часто встречающихся заболеваний и состояний с риском развития ОПП. Полученная модель (таблица 1) была статистически значимой:  $\chi^2=28,8$ ,  $df=9$ ,  $p=0,001$ ,  $R^2_N=0,13$ .

Мы отдельно оценили связь ассоциированных с ПГПТ заболеваний и состояний с риском развития послеоперационного ОПП. Полученная в результате регрессионная модель оказалась статистически значимой:  $\chi^2=21,1$ ,  $df=5$ ,  $p=0,001$ ,  $R^2_N=0,331$ . Значения ОШ и значимость коэффициентов регрессии приведены в таблице 2.

«Почечные» факторы риска развития ОПП. Среди факторов, непосредственно отражающих функцию почек или оказывающих влияние на неё, наиболее важными представляются наличие в анамнезе ХБП, МКБ, протеинурия, косвенно свидетельствующая о наличии предрасполагающего хронического тубулярного повреждения, а также факт введения РКС. Модель, включающая перечисленные предикторы, обладала следующими характеристиками:  $\chi^2=19,1$ ,  $df=5$ ,  $p=0,002$ ,  $R^2_N=0,105$  (таблица 3).

Важным вопросом, которого мы коснулись в данном исследовании, является влияние приёма лекарственных препаратов на риск развития ОПП. Общими факторами для трех построенных моделей (таблица 4) являются рСКФ до операции, наличие МКБ, протеинурии, факт введения РКС. Дополнительно в первую модель был введен фактор приема иАПФ/БРА, во вторую модель – факт приема бло-

Таблица 1 | Table 1

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи компонентов коморбидного фона и риска развития ОПП.**  
Константа, включенная в модель, не приведена

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the comorbidities and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	ОШ ( $exp\beta$ )	95%ДИ ОШ	p-value
Возраст, г	1,05	1,02; 1,08	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,07	1,02; 1,13	0,005
АГ, есть/нет	1,29	0,62; 2,69	0,492
ИБС, есть/нет	0,81	0,33; 1,95	0,632
ХСН, есть/нет	0,59	0,31; 1,12	0,106
Сахарный диабет, есть/нет	0,96	0,42; 2,2	0,959
ХОБЛ, есть/нет	0,81	0,26; 2,53	0,719
Анемия, есть/нет	3,38	1,38; 8,2	0,008
ХБП, есть/нет	1,06	0,5; 2,23	0,88

ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек  
ИМТ – body-mass index, АГ – hypertension, ИБС – ischemic heart disease, ХСН – heart failure, ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease, ХБП – chronic kidney disease

Таблица 2 | Table 2

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи заболеваний-проявлений ПГПТ и риска развития ОПП.**  
Константа, включенная в модель, не приведена

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the PHPT-associated conditions and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	ОШ ( $exp\beta$ )	95%ДИ ОШ	p-value
МКБ, есть/нет	5,37	1,53; 18,84	0,009
ЖКБ, есть/нет	0,37	0,11; 1,28	0,116
Язвенная болезнь, есть/нет	2,45	0,64; 9,4	0,193
Переломы, есть/нет	5,6	1,4; 22,4	0,015
МПК, SD	1,9	1,19; 3,03	0,007

МКБ – мочекаменная болезнь, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, МПК – минеральная плотность кости, SD – стандартное отклонение  
МКБ – nephrolithiasis, ЖКБ – cholelithiasis, МПК – bone mineral density, SD – standard deviation

Таблица 3 | Table 3

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи основных «почечных» факторов и риска развития ОПП. Константа, включенная в модель, не приведена**

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the "renal" risk factors and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	ОШ ( <i>expβ</i> )	95%ДИ ОШ	p-value
Возраст, г	1,03	1,01; 1,06	0,013
ХБП, есть/нет	1,41	0,62; 3,18	0,414
МКБ, есть/нет	1,16	0,66; 2,06	0,606
Протеинурия, есть/нет	3,45	1,34; 8,93	0,011
Введение РКС, есть/нет	0,53	0,24; 1,18	0,12

ХБП – хроническая болезнь почек, МКБ – мочекаменная болезнь,  
РКС – рентгенконтрастное средство  
ХБП – chronic kidney disease, МКБ – nephrolithiasis, РКС – contrast media

Таблица 4 | Table 4

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи приёма медикаментозной терапии и риска развития ОПП. Приведены оценки ОШ, 95%ДИ и p. Константа, включенная в модель, не приведена**

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the concomitant medications use and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	Модель 1	Модель 2	Модель 3
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,02 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,042	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,107	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,101
МКБ, есть/нет	1,37 [95%ДИ 0,77; 2,46] p=0,286	1,33 [95%ДИ 0,75; 2,36] p=0,325	1,38 [95%ДИ 0,78; 2,46] p=0,269
Протеинурия, есть/нет	4,31 [95%ДИ 1,64; 11,35] p=0,003	3,99 [95%ДИ 1,55; 10,3] p=0,004	3,66 [95%ДИ 1,42; 9,43] p=0,007
Введение РКС, есть/нет	0,56 [95%ДИ 0,25; 1,26] p=0,159	0,65 [95%ДИ 0,3; 1,43] p=0,288	0,6 [95%ДИ 0,27; 1,34] p=0,213
Прием иАПФ/БРА, есть/нет	2,84 [95%ДИ 1,58; 5,12] p=0,001	-	-
Прием БКК, есть/нет	-	1,75 [95%ДИ 0,88; 3,48] p=0,11	-
Прием диуретиков, есть/нет	-	-	2,23 [95%ДИ 1,11; 4,44] p=0,023

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, МКБ – мочекаменная болезнь, РКС – рентгенконтрастное средство, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, БКК – блокаторы кальциевых каналов  
рСКФ – estimated glomerular filtration rate, МКБ – nephrolithiasis, РКС – contrast media, иАПФ – angiotensin-converting factor inhibitors, БРА – angiotensin II receptor blockers, БКК – calcium channel blockers

каторов кальциевых каналов, в третью модель – факт приема диуретиков.

Диагностика представленных в таблице 4 моделей показала приемлемое их качество: для первой модели значение статистики  $\chi^2$  составило 25,1,  $p < 0,001$  при  $df = 5$  ( $R^2_N = 0,136$ ), для второй модели  $\chi^2 = 14,9$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,011$ ,  $R^2_N = 0,083$ , для третьей модели  $\chi^2 = 17,5$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,004$ ,  $R^2_N = 0,097$ .

В числе возможных предикторов развития послеоперационного ОПП стоит рассмотреть также интраоперационные факторы: снижение среднего артериального давления (САД), продолжительность эпизода интраоперационной гипотонии (ИОГ), время, проведенное пациентом на ИВА. Общими факторами для двух построенных моделей являются:

рСКФ до операции, наличие МКБ, протеинурии, факт введения РКС, приём иАПФ/БРА. В первую модель был дополнительно включен факт развития ИОГ, во вторую модель – значение минимального САД, время ИОГ и продолжительность ИВА. Обе регрессионные модели обладали приемлемым качеством: значение статистики  $\chi^2$  для первой модели составило 25,1,  $p < 0,001$ , (при  $df = 6$ ,  $R^2_N = 0,136$ ), для второй модели  $\chi^2 = 27,1$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,001$ ,  $R^2_N = 0,146$ . Экспоненты оценок коэффициентов регрессии для обеих моделей и их статистическая значимость представлены в таблице 5.

*Специфические ПГПТ-ассоциированные факторы риска ОПП.* Основной гипотезой нашего исследования являлась связь риска ухудшения функции почек

Таблица 5 | Table 5

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных» и интраоперационных факторов и риска развития ОПП. Приведены оценки ОШ, 95%ДИ и р. Константа, включенная в модель, не приведена**  
**Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the "renal" and intraoperative factors and the risk of AKI. The constant included in the model is not given**

Фактор	Модель 1	Модель 2
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,02 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,042	1,02 [95%ДИ 1,0; 1,04] p=0,035
МКБ, есть/нет	1,38 [95%ДИ 0,76; 2,5] p=0,289	1,35 [95%ДИ 0,74; 2,45] p=0,325
Протеинурия, есть/нет	4,29 [95%ДИ 1,61; 11,4] p=0,004	4,38 [95%ДИ 1,64; 11,7] p=0,003
Введение РКС, есть/нет	0,56 [95%ДИ 0,25; 1,26] p=0,159	0,54 [95%ДИ 0,24; 1,21] p=0,134
Прием иАПФ, есть/нет	2,83 [95%ДИ 1,57; 5,11] p=0,001	2,72 [95%ДИ 1,5; 4,95] p=0,001
Интраоперационная гипотония, есть/нет	1,05 [95%ДИ 0,28; 3,9] p=0,945	-
Минимальное САД, мм. рт.ст.	-	1,0 [95%ДИ 0,96; 1,05] p=0,883
Время гипотонии, мин	-	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,04] p=0,865
Длительность ИВЛ, мин	-	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,178

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, МКБ – мочекаменная болезнь, РКС – рентгенконтрастное средство, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, САД – среднее артериальное давление  
 рСКФ – estimated glomerular filtration rate, МКБ – nephrolithiasis, РКС – contrast media, иАПФ – angiotensin-converting factor inhibitors, БРА – angiotensin II receptor blockers, САД – mean arterial pressure

Таблица 6 | Table 6

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи ассоциированных с ПГПТ лабораторных показателей ПГПТ с риском развития ОПП**  
**Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the PHPT-associated laboratory parameters and the risk of AKI**

Фактор	ОШ (expβ)	95%ДИ ОШ	p-value
ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,05	0,002
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,4	0,06; 2,56	0,337
Константа	1,21		0,883

ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca<sup>2+</sup> – ионизированный кальций ПТГ – parathyroid hormone, Ca<sup>2+</sup> – ionized calcium

Таблица 7 | Table 7

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи пред- и послеоперационных факторов с риском развития ОПП. Константа, включенная в модель, не приведена**  
**Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the pre- and postoperative factors and the risk of AKI. The constant included in the model is not given**

Фактор	ОШ (expβ)	95%ДИ ОШ	p-value
Δ ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,06	0,003
Δ Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,35	0,04; 3,53	0,352
Гидратация, есть/нет	0,48	0,09; 2,66	0,407
Прием препаратов кальция, есть/нет	1,55	0,9; 2,67	0,118

ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca<sup>2+</sup> – ионизированный кальций ПТГ – parathyroid hormone, Ca<sup>2+</sup> – ionized calcium

в послеоперационном периоде с высокими дооперационными значениями ПТГ и кальция крови, а также их снижением в ходе выполняемого оперативного вмешательства. При включении в многофакторный анализ количественных показателей – ПТГ и ионизированного кальция крови, была получена статистически значимая регрессионная модель, обладающая следующими характеристиками:  $\chi^2=16,04$ ,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ,  $R^2_N=0,074$  (таблица 6). При этом корреляционная матрица не выявила сильной корреляционной зависимости между данными предикторами (модуль коэффициента корреляции составил 0,509).

В модель, представленную в таблице 7, были включены факторы, отражающие динамику лабораторных данных до и после оперативного вмешательства (разность значений ПТГ и ионизированного кальция крови до/после операции), а также факторы, которые могли повлиять на периоперационную динамику уровня кальция. Полученная модель являлась статистически значимой:  $\chi^2=20,4$ ,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ,  $R^2_N=0,097$ .

### Обсуждение

Любой пациент с ПГПТ, которому выполняется паратиреоидэктомия, может быть подвержен влиянию целого ряда факторов риска, приводящих к развитию ОПП, причём зачастую эти факторы могут быть связаны между собой. При проведении многофакторного анализа интересующие нас факторы были сгруппированы в соответствии с определенными клиническими гипотезами.

В регрессионную модель, представленную в таблице 1, мы включили заболевания и состояния, в значительной степени отягощающие коморбидный фон, при этом некоторые из них имеют доказанную связь с риском развития ОПП. Так, хорошо известными факторами риска ОПП являются артериальная гипертензия [16, 17], сахарный диабет [17, 18], анемия [19, 20]. Ряд исследователей отмечает связь избыточной массы тела с риском ОПП, что может быть объяснено развитием прогрессирующего нефросклероза в результате длительно существующей внутриклубочковой гипертензии [21]. Частота встречаемости ОПП повышается по мере увеличения возраста, что обусловлено как закономерным снижением рСКФ, так и более отягощенным коморбидным фоном пожилых пациентов, их сниженным функциональным статусом. В нашей выборке только возраст, ИМТ и наличие анемии являлись независимыми предикторами развития ОПП. Существенный вклад в коморбидный фон вносит также наличие хронической болезни почек: нарушения структуры и функции почек любой, даже легкой степени сопряжены с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, функциональных и когнитивных нарушений [15]. Однако, как и большинство включенных в модель заболеваний, ХБП статистически

значимо не влияла на риск развития ОПП в нашем исследовании. Более подробно «почечные» факторы риска развития ОПП будут рассмотрены нами ниже.

Отдельно стоит рассмотреть группу заболеваний, также вносящих некоторый вклад в коморбидный фон, но являющихся результатом поражения органов-мишеней ПГПТ, косвенно отражающих длительность и тяжесть течения заболевания. Характерными висцеральными проявлениями ПГПТ являются мочекаменная болезнь, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки. Поражение костной системы проявляется прогрессирующим снижением минеральной плотности кости (МПК) от легкой остеопении вплоть до выраженного остеопороза, в тяжелых случаях малоэнергетическими переломами. В многофакторной модели, представленной в таблице 2, среди факторов, отражающих проявления ПГПТ, значимыми являются наличие мочекаменной болезни, малоэнергетических переломов в анамнезе и минимальное значение МПК, измеренной в одной из трех точек скелета (бедро, позвоночник, лучевая кость). Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты с длительным анамнезом ПГПТ и поражением «классических» органов-мишеней (почек и костной системы, но не желудочно-кишечного тракта) более подвержены риску развития ОПП в послеоперационном периоде.

В третью модель нами были включены факторы, связанные с предоперационной функцией почек (предсуществующая ХБП, МКБ, факт протеинурии) или могущие повлиять на неё (факт дооперационного применения рентгенконтрастного препарата). Общеизвестно, что у пациентов с хронической болезнью почек повышен риск развития ОПП [9]. Тем более неожиданным было отсутствие связи исходной ХБП с риском развития ОПП в нашем исследовании. Вероятно, это может быть объяснено недооценкой истинной распространённости ХБП среди пациентов данной категории – для пациентов с ПГПТ характерно персистирующее тубулярное повреждение, обусловленное длительной гиперкальциурией и проявляющееся стойким нарушением концентрационной функции почек в сочетании с невысокой протеинурией, однако при внешней сохранности почечной функции это не вызывает настороженности у специалистов широкого профиля, и диагноз ХБП не устанавливается. Нефролитиаз тесно связан со снижением функции почек: у пациентов с наличием конкрементов почек достоверно чаще встречается ХБП, в том числе терминальной стадии [22]. Обращает на себя внимание, что в данном случае МКБ не является статистически значимым фактором риска (по сравнению с табл. 2), что, вероятно, можно объяснить присутствием в модели более значимых факторов. Протеинурия является достоверным маркером предсуществующего повреждения почек, имеющим доказанную связь

с риском развития послеоперационного ОПП, причём риск этот нестационарный – т.е. возрастает по мере увеличения степени протеинурии [23]. Как видно из таблицы 3, в нашем исследовании наличие протеинурии также оказывало статистически значимое влияние на риск развития ОПП. Интересно, что в нашей выборке наличие белка в моче чаще встречалось у пациентов с сохранной функцией почек и вероятнее всего было обусловлено повреждающим действием хронической гиперкальциурии. Использование РКС – важный фактор риска ОПП [24], оказавшийся, однако, незначимым в контексте нашего исследования, что можно объяснить малым объемом применяемого для диагностики контрастного препарата (не более 100 мл).

Помимо рентгенконтрастных средств, среди лекарственных препаратов, потенциально способных оказывать воздействие на функцию почек в периоперационном периоде, традиционно рассматриваются антигипертензивные препараты группы иАПФ/БРА и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Это связано с непосредственным их влиянием на внутрипочечный кровоток путем вазодилатирующего действия на эфферентную и афферентную артериолы клубочка, соответственно. Как видно из представленных в таблице 4 данных, прием пациентами иАПФ/БРА, но не препаратов группы БКК, независимо увеличивал риск развития ОПП в нашей выборке. Сопоставление полученных нами результатов с данными литературы даёт интересную картину. В исследованиях кардиохирургического профиля связь периоперационного приема иАПФ/БРА и риска ОПП представляется очевидной: так, в метаанализе, включавшем результаты 3 РКИ и 3 проспективных когортных исследований, было показано, что у пациентов, которые продолжали прием препаратов данной группы непосредственно перед хирургическим вмешательством, риск ОПП был на 15% выше по сравнению с пациентами, кому терапия иАПФ/БРА была временно прекращена (RR 1.17, 95% CI 0.99; 1.38) [25]. Однако в немногочисленных исследованиях, посвященных применению иАПФ/БРА у пациентов некардиохирургического профиля, периоперационный прием препаратов данной группы либо не увеличивал риск ОПП [26], либо, напротив, оказывал протективное влияние [27]. Вопреки вышеупомянутым результатам мы получили убедительные свидетельства в пользу увеличения риска развития ОПП у пациентов, принимающих иАПФ/БРА. Это более характерно для пациентов кардиохирургического профиля, объем оперативного вмешательства у которых существенно больше.

Основываясь на результатах исследований, демонстрировавших влияние диуретических препаратов на риск развития послеоперационного ОПП [28], мы также включили в регрессионный анализ факт длительного приёма диуретиков любой группы (петлевые, тиазидные/тиазидоподобные, калийсбе-

регающие). В многофакторной модели, представленной в таблице 4, факт хронического приема диуретиков существенно увеличивал риск развития ОПП.

Среди факторов, влекущих за собой развитие послеоперационного ОПП, одним из ключевых является интраоперационная гипотония (ИОГ) [29]. Патофизиологической основой развития ОПП в этом случае является нарушение механизмов ауторегуляции кровотока в почках при снижении интраоперационного среднего АД (САД) ниже критического значения 60-65 мм рт.ст. [30]. При этом может иметь значение не только факт снижения САД во время операции, но и продолжительность эпизода ИОГ, а также время, проведенное пациентом на ИВЛ [31]. Как видно из оценок, приведенных в таблице 5, интраоперационные факторы (факт ИОГ, время ИВЛ, время гипотонии и минимальное САД) не оказывали существенного влияния на риск развития послеоперационного ОПП. Вероятно, это связано с тем, что частота развития ИОГ в нашей когорте пациентов была невелика (5,2%), а продолжительность её в среднем составила всего 10 минут. Для обеих построенных регрессионных моделей среди включенных предикторов риска развития ОПП значимыми оставались только некоторые общие факторы (протеинурия, факт приема иАПФ/БРА, величина предоперационной рСКФ).

Феномен развития олигурии у некоторых пациентов из числа тех, кому выполнялась ПТЭ, был впервые описан ещё в 1948 году известным американским эндокринологом Фуллером Олбрайтом [32]. Впоследствии многими исследователями было отмечено ухудшение функции почечного трансплантата после выполнения ПТЭ по поводу третичного гиперпаратиреоза [6, 7, 33]. В середине 2000-х гг. F. Montenegro наблюдал подобное ухудшение функции почек и у пациентов, оперированных по поводу ПГПТ [34, 35]. Всё вышеизложенное привело к формулировке основной гипотезы настоящего исследования – влияния на послеоперационное ухудшение функции почек высоких дооперационных значений ПТГ и кальция крови. Нами была построена модель логистической регрессии, включающая данные показатели (таблица 6). Как видно из представленных в таблице оценок, предоперационный уровень ПТГ, но не ионизированного кальция является независимым фактором риска развития послеоперационного ОПП. Аналогичные результаты демонстрируют Sato и соавт., ретроспективно анализируя 52 случая ПТЭ (45 пациентов с ПГПТ, 7 – с третичным ГПТ). Для поиска возможного патофизиологического объяснения авторами были разработаны модели на лабораторных животных. В эксперименте было показано резкое снижение экспрессии рецепторов к ПТГ (PTHr) и белка Клото в клетках эпителия проксимальных канальцев после тотальной ПТЭ, восстанавливаемое с помощью не-



прерывной инфузии 1-34 ПТГ с помощью микропомпы. При этом исходно экспрессия белка Клото в клетках тубулярного эпителия была значительно выше у 5/6-нефрэктомированных животных, что подтверждает гипотезу о его нефропротективной роли [5]. Таким образом, снижение ПТГ может приводить к ухудшению почечной функции не только из-за его действия как вазоактивного фактора, как считалось ранее [6, 36, 37], но и из-за влияния резкого его снижения на жизнеспособность клеток тубулярного эпителия через Клото-зависимый путь. Также Sato и соавторами была убедительно показана связь развития послеоперационного ОПП с высокими предоперационными значениями биомаркера L-FABP. Таким образом, развитию ОПП более подвержены пациенты с наличием предшествующего тубулярного повреждения. Обнаруженная нами связь протеинурии с риском ОПП также подтверждает этот вывод.

ПТЭ закономерно приводит к снижению уровней ПТГ и ионизированного кальция крови, но помимо собственно удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ, на степень снижения уровня  $Ca^{2+}$  могут оказывать влияние также дооперационная кальций-снижающая подготовка (проведение форсированного диуреза) и пероральное назначение препаратов кальция в послеоперационном периоде. Однако в многофакторной модели, представленной в таблице 7, степень снижения  $Ca^{2+}$  даже с поправкой на указанные факторы не влияла на риск развития ОПП. Таким образом, наиболее значимыми ПТГ-ассоциированными факторами риска развития ОПП являются абсолютное значение концентрации ПТГ до операции и выраженность его снижения. Косвенно по полученным результатам можно судить и о том, что меры, направленные на нормализацию послеоперационного уровня  $Ca^{2+}$ , неэффективны в отношении предотвращения риска развития послеоперационного ОПП.

### Ограничения исследования

Основными недостатками исследования являются его ретроспективный характер и опыт одного центра. В связи с ретроспективным характером исследования, у части больных определение пред- и постоперационного уровня креатинина проводилось в разных лабораториях, что могло сказаться на результате. Также мы не имели возможности оценить влияние снижения уровня общего кальция на риск развития ОПП. Большая часть построенных нами моделей обладала невысокой информативностью. Однако поскольку целью нашего исследования была не прогноз риска развития ОПП, а выявление независимых факторов риска этого осложнения, и нами были получены статистически значимые модели, мы считаем нашу цель достигнутой.

### Заключение

В многофакторном анализе наиболее значимыми независимыми факторами риска развития ОПП после ПТЭ по поводу ПТГТ были: возраст, значение ИМТ, анемия, протеинурия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень ПТГ крови и степень его снижения в ходе операции. Ухудшения почечной функции можно ожидать у пациентов с симптомной формой ПТГТ при наличии поражения классических органов-мишеней заболевания (почки, костная система), но не органов ЖКТ. Высокий риск развития ОПП после ПТЭ должен быть принят во внимание, факторы риска развития этого осложнения при планировании ПТЭ должны быть выявлены и учтены, при этом особое внимание следует уделить модифицируемым факторам риска: ИМТ, анемия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень ПТГ. Также развитию ОПП подвержены пациенты с предшествующим хроническим тубулярным повреждением, для выявления этой группы риска целесообразно использование биомаркеров или более простой альтернативы – оценки альбуминурии одним из общепринятых методов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, способно ли применение кальцимиметиков в предоперационном периоде или препаратов ПТГ в послеоперационном периоде предотвратить ухудшение почечной функции после ПТЭ.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Bilezikian J., Brandi M., Eastell R. et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(10):3561-3569. doi:10.1210/jc.2014-1413
2. Khokar A, Kuchta K, Moo-Young T, et al. Parathyroidectomy is safe in elderly patients: a national surgical quality improvement program study. World J Surg. 2019;44(2):526-536. doi:10.1007/s00268-019-05280-9
3. Witteveen J, van Thiel S, Romijn J et al. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013;168(3):R45-R53. doi:10.1530/eje-12-0528
4. Egan R., Devi F., Arkell R. et al. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective cohort study. International Journal of Surgery. 2016;27:138-141. doi:10.1016/j.ijssu.2016.01.072
5. Sato T., Kikkawa Y., Yamamoto S. et al. Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. Clin

Kidney J. 2019;12(5):686-692. doi:10.1093/ckj/sfy136

6. *Evenepoel P., Claes K., Kuypers D. et al.* Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1714-1720. doi:10.1093/ndt/gfh892

7. *Evenepoel P., Claes K., Kuypers D. et al.* Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(6):1730-1737. doi:10.1093/ndt/gfm044

8. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.И. и др.* Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. Нефрология. 2016. 20 (1): 79-103

*Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh. et al.* National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part 1. *Nephrology*. 2016. 20 (1): 79-103

9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements* 2012; 2:1

10. *Coca S., Singanamala S., Parikh C.* Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81(5):442-448. doi:10.1038/ki.2011.379

11. *Gammelager H., Christiansen C., Johansen M., et al.* Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Critical Care*. 2014, 18:492

12. *Sharma A., Mucino M., Ronco C.* Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100

13. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др.* Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;62(6):40-47

*Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al.* Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Problems of endocrinology*. 2016;62(6):40-47 (in Russ.). doi: 10.14341/probl201662640-77

14. *Miller M., Paradis C., Houck P. et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41:237-48

15. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013;3:1-150

16. *Hobson C., Ruchi R., Bihorac A.* Perioperative acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):379-396. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.008

17. *James M., Grams M., Woodward M. et al.* A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(4):602-612. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.338

18. *Medel-Herrero A., Mitchell D., Moyce S. et al.* The expanding burden of acute kidney injury in California: impact of the epidemic of diabetes on kidney injury hospital admissions. *Nephrol Nurs J*. 2019;46(6):629-640

19. *Gameiro J., Lopes J.* Complete blood count in acute kid-

ney injury prediction: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1). doi:10.1186/s13613-019-0561-4

20. *Karkouti K., Grocott H., Hall R. et al.* Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2014;62(4):377-384. doi:10.1007/s12630-014-0302-y

21. *Chagnac A.* The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(6):1480-1486. doi:10.1097/01.asn.0000068462.38661.89

22. *Alexander R., Hemmelgarn B., Wiebe N. et al.* Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5287-e5287. doi:10.1136/bmj.e5287

23. *Nishimoto M., Murashima M., Kokubu M. et al.* Pre-operative proteinuria and post-operative acute kidney injury in noncardiac surgery: the NARA-Acute Kidney Injury cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. doi:10.1093/ndt/gfz269

24. *McCullough P.* Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiology*. 2008;109(4):p61-p72. doi:10.1159/000142938

25. *Whiting P., Morden A., Tomlinson L. et al.* What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):e012674. doi:10.1136/bmjopen-2016-012674

26. *Frenkel R., Bdeir A., Rozen-Zvi B. et al.* Rate and outcome of acute kidney injury following hip fracture surgery in diabetic older patients treated with renin-angiotensin-aldosterone antagonists. *Drugs Aging*. 2019;36(7):667-674. doi:10.1007/s40266-019-00671-y

27. *Xu N., Long Q., He T. et al.* Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension. *Clin Nephrol*. 2018;89(6):403-414. doi:10.5414/cn109319

28. *Ying T., Chan S., Lane S. et al.* Acute kidney injury post-major orthopaedic surgery: A single-centre case-control study. *Nephrology*. 2018;23(2):126-132. doi:10.1111/nep.12942

29. *Gu W., Hou B., Kwong J. et al.* Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2018;258:68-73. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.137

30. *Vaara S, Bellomo R.* Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):440-446. doi:10.1097/mcc.0000000000000439

31. *Sun L., Wijeyesundera D., Tait G. et al.* Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(3):515-523. doi:10.1097/aln.0000000000000765

32. *Albright F., Reifenstein E.* The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948: p 59

33. *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. doi:10.1007/s00268-007-9187-z

34. *Montenegro F., Martin R., Corrêa P.* Renal failure after

surgery for primary hyperparathyroidism: is acute reduction of parathyroid function a risk factor?. *Clinics*. 2009;64(4). doi:10.1590/s1807-59322009000400017

35. *Montenegro F, Ferreira G, Lourenço D. et al.* Transitory decrease of renal function after parathyroidectomy: a clinical observation indicating the renal hemodynamic effect of parathyroid hormone? *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36:196-201

36. *Massfelder T, Stewart A, Endlich K. et al.* Parathyroid hormone-related protein detection and interaction with NO and cyclic AMP in the renovascular system. *Kidney Int*. 1996;50(5):1591-1603. doi:10.1038/ki.1996.475

37. *Simeoni U, Massfelder T, Saussine C. et al.* Involvement of nitric oxide in the vasodilatory response to parathyroid hormone-related peptide in the isolated rabbit kidney. *Clin Sci*. 1994;86(3):245-249. doi:10.1042/cs0860245

Дата получения статьи: 16.04.2020

Дата принятия к печати: 08.08.2020

Submitted: 16.04.2020

Accepted: 08.08.2020