

Гиперпаратиреоз после аллотрансплантации трупной почки и ортотопической трансплантации сердца

И.А. Пронченко, И.П. Ермакова, Н.А. Томилина, Р.Н. Ведерникова, Т.К. Колиашвили, В.П. Бузулина, Э.Н. Казаков, А.Я. Кормер, В.И. Шумаков
ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий», г. Москва

Hyperparathyroidism after cadaveric kidney transplantation and orthotopic heart transplantation

I.A. Pronchenko, I.P. Ermakova, N.A. Tomilina, R.N. Vedernikova, T.K. Koliashvili, V.P. Buzulina, E.N. Kazakov, A.Y. Kormer, V.I. Shumakov

Ключевые слова: ХПН, трансплантация почки, трансплантация сердца, иммунодепрессивная терапия, гиперпаратиреоз.

На основании одномоментного исследования 158 реципиентов после пересадки почки и 25 реципиентов после пересадки сердца проведен анализ частоты, выраженности, основных механизмов возникновения гиперпаратиреоза и его роли в развитии костных потерь. Частота гиперпаратиреоза после пересадки почки составила 74%, а после пересадки сердца – 36% ($p < 0,05$). Уровень ПТГ у женщин достоверно выше, чем у мужчин с пересаженной почкой, и зависит от продолжительности гемодиализа, предшествующего операции, и дефицита эстрогенов. У женщин в постменопаузе уровень ПТГ и дефицит эстрогенов значительно больше, чем у женщин в пременопаузе, даже в отдаленные сроки после пересадки почки и не зависит от продолжительности гемодиализа. У мужчин после пересадки почки уровень ПТГ достоверно выше, чем после пересадки сердца, и в обеих группах связан в основном со степенью нарушения почечной функции и кумулятивными дозами глюкокортикоидов. Гиперпаратиреоз у мужчин и женщин после пересадки почки сопровождается потерями МПК аксиального скелета, а у мужчин после пересадки почки и пересадки сердца – потерями МПК периферического скелета, в частности шейки бедра.

Analyses of frequency and mechanisms of hyperparathyroidism and its role in bone losses were estimated in cross-match research of 158 kidney and 25 heart transplant recipients. Hyperparathyroidism was more frequent in kidney than in heart transplant patients (74 vs 36%, $p < 0,05$). The PTH level was elevated in kidney and heart transplant recipients, in women kidney transplant recipients it was higher than in men. Hyperparathyroidism in women correlated with haemodialysis duration before operation and with the estrogen level which was higher in pre- than in post-menopause women while the PTH level was lower in pre- than in post-menopause patients. In men the PTH level in heart and in kidney donor groups correlated with renal function and cumulative prednisolone doses. Hyperparathyroidism in men and women after kidney transplantation correlated with the axial BMD losses. In men after kidney or heart transplantation it correlated with peripheral skeleton (femoral neck) BMD losses.

У 40–75% реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП) [4, 6, 16, 18] и ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) [13, 16, 17] наблюдаются потери минеральной плотности аксиального и/или периферического скелета различной степени выраженности, которые связывают с иммуносупрессивной терапией, ухудшением функции почек и вторичным гиперпаратиреозом [1, 3, 11–13, 21]. Основным предиктором костных потерь в отдаленные сроки после АТП некоторые авторы считают гиперпаратиреоз [1, 12]. Гиперпаратиреоз, по данным литературы, выявляется у 30–75% реципиентов АТП и ОТТС как в ранние, так и в отдаленные сроки после операции [4, 6, 12, 16, 18]. После АТП гиперпаратиреоз связывают, главным об-

разом, с замедленной инволюцией дооперационной гиперплазии паращитовидных желез [6, 8, 9, 12], а его выраженность – со временем пребывания реципиентов на хроническом гемодиализе и уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) до операции [6, 16]. Среди причин возникновения или поддержания вторичного гиперпаратиреоза и после АТП, и после ОТТС рассматривается также снижение всасывания кальция в кишечнике, ведущее к транзиторной гипокальциемии [1, 3] и связанное, прежде всего, с нарушением функции почек вследствие хронической трансплантационной нефропатии (после АТП) или нефротоксичности циклоспорина [1, 3, 11, 13, 14, 16], которое сопровождается снижением продукции почками кальци-

триола [10]. Исследованиями последних лет, однако, показано, что после АТП более значительным фактором риска поддержания или возникновения вторичного гиперпаратиреоза является не дефицит кальцитриола, который у реципиентов часто оказывается в пределах нормальных значений, а дефицит 25-(ОН)D₃, который находят в различной степени сниженным у абсолютного большинства реципиентов [5, 15, 17]. Кроме того, у реципиентов после пересадки органов вследствие приема глюкокортикоидов и, по-видимому, циклоспорина может развиваться гипогонадизм и, в частности, дефицит эстрогенов, который также ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и, таким образом, может быть причиной повышенной секреции паратиреоидного гормона [2, 3, 7, 14, 16]. Однако детальный анализ частоты гиперпаратиреоза, его выраженности и механизмов возникновения после АТП и ОТТС в литературе отсутствует.

Задачи настоящей работы:

- 1) исследование состояния базальной секреции ПТГ после АТП и ОТТС;
- 2) анализ частоты и выраженности гиперпаратиреоза после АТП и ОТТС;
- 3) анализ основных механизмов повышения секреции ПТГ после АТП и ОТТС и их половых особенностей;
- 4) анализ роли ПТГ в потерях МПК аксиального и периферического скелета после АТП и ОТТС.

Материалы и методы

Базальная секреция ПТГ исследована в динамике у 158 реципиентов АТП (200 исследований), из них у 72 женщин (92 исследования) и 86 мужчин (108 исследований), и у 25 реципиентов ОТТС (55 исследований), из них у 3 женщин (7 исследований) и 22 мужчин (48 исследований). 32 реципиента АТП (19 женщин и 13 мужчин (соответственно 19 и 13 исследований) и 5 реципиентов ОТТС (1 женщина и 4 мужчин, соответственно 2 и 9 исследований) обследованы в сроки до 12 месяцев и 126 реципиентов АТП (53 женщины и 73 мужчины, соответственно 73 и 95 исследований) и 20 реципиентов ОТТС (2 женщины и 18 мужчин, соответственно 5 и 39 исследований) – в отдаленные сроки (12–193 мес.) после операции. Начальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) вследствие хронической трансплантационной нефропатии, включая нефротоксичность циклоспорина, наблюдалась у 35 реципиентов АТП (42 исследования) и вследствие нефротоксичности циклоспорина – у 5 реципиентов ОТТС (10 исследований). Все реципиенты АТП и ОТТС получали трехкомпонентную иммуносупрессию (преднизолон, азатиоприн, циклоспорин А). В отличие от реципиентов ОТТС реципиенты АТП получали соли кальция, 26 человек – альфа-D₃ по 0,75 мкг/неделю и 3 пациента – ксидифон или миакальцик. В одномоментное исследование базальной секреции ПТГ включены все реципиенты АТП и ОТТС без рандомизации.

Наряду с ПТГ у реципиентов АТП и ОТТС определяли: 1) половые гормоны – тестостерон (ТЕСТ), эстрадиол (Е2) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), 2) суточную экскрецию кальция с мо-

ной (СаЭ), отражающую в условиях стандартизации диеты в отношении потребления кальция состояние всасывания кальция в кишечнике, а также 3) концентрацию креатинина в плазме крови для оценки состояния почечной функции.

Интактную молекулу ПТГ (норма 15–65 пг/мл), ТЕСТ (норма у женщин 0,24–2,83, у мужчин – 9,9–28,0 нмоль/л), Е2 (норма у женщин 327–1830, у мужчин – 28–156 пмоль/л) и ГСПГ (норма у женщин 30–110, у мужчин – 10–80 нмоль/л) определяли иммунологическими методами наборами реактивов фирмы Roche (Швейцария) на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 (Германия), креатинин в плазме крови (норма 0,53–0,115 ммоль/л) – колориметрическим методом на биохимическом анализаторе RA-2000 фирмы Technicon (США), концентрацию кальция в моче (норма экскреции кальция 1,25–3,75 ммоль/сут) – методом атомно-абсорбционной спектроскопии на атомно-абсорбционном спектрофотометре IL-151 (США).

Результаты определения ПТГ, половых гормонов и СаЭ выражали в виде абсолютных значений и в виде Т-критерия [1]. Индекс свободного тестостерона (Инд. св. ТЕСТ; норма у женщин $3,1 \pm 1,7$, у мужчин – $59 \pm 22\%$) и индекс свободного эстрадиола (Инд. св. Е2; норма у женщин $0,77 \pm 1,04$, у мужчин – $0,2 \pm 0,18\%$) рассчитывали в % как умноженное на 100 отношение соответственно концентрации ТЕСТ к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль) и концентрации Е2 к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль).

У всех реципиентов АТП и ОТТС исследовали также МПК в области поясничных позвонков (L2–L4) и трех отделов бедра (шейки бедра, треугольника Варда и трохантера) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы Lunar (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9.0 (США) с использованием вариационной статистики и бивариантного корреляционного анализа. Групповые результаты по всем параметрам представляли в виде средней \pm среднеквадратичное отклонение от средней ($M \pm SD$). Групповые результаты Т-критерия сравнивали со средними значениями Т-критерия у здоровых, составляющими ($0 \pm 1,96$). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты

Базальная секреция ПТГ в общих группах реципиентов и после АТП, и после ОТТС в среднем достоверно увеличена, однако после АТП уровень ПТГ достоверно выше, чем после ОТТС (табл. 1). Вместе с тем большие стандартные отклонения от среднего уровня свидетельствуют о том, что значения ПТГ у реципиентов обеих групп варьируют от нормальных до высоких. В связи с этим представлялось целесообразным выделить реципиентов с повышенными уровнями ПТГ и оценить частоту и выраженность гиперпаратиреоза после АТП и ОТТС. Поскольку у 4 реципиентов АТП и у 3 реципиентов ОТТС при динамическом наблюдении был выявлен переход от нормальной

Таблица 1
Базальная секреция ПТГ после АТП и ОТТС (M ± SD)

| Показатели | Реципиенты АТП Группа 1, n = 158 (200) [†] | Реципиенты ОТТС Группа 2, n = 25 (55) |
|-------------------------------|---|---|
| ПТГ в сыворотке крови (пг/мл) | 132 ± 103* [‡] | 67 ± 44* |
| Возраст (годы) | 42 ± 12 | 41 ± 15 |
| Время после операции (мес.) | 40 ± 34* | 53 ± 45 |

[†] В скобках указано количество исследований.

[‡] Достоверные различия между группами реципиентов (p < 0,05).

* Достоверные различия со здоровыми (p < 0,05) (здесь и в табл. 3–5).

к повышенной секреции ПТГ, анализ частоты гиперпаратиреоза проводился нами в группе реципиентов АТП, состоящей не из 158, а из 162 человек (72 женщины и 90 мужчин), и в группе реципиентов ОТТС, состоящей не из 25, а из 28 человек (4 женщины и 24 мужчины). Результаты анализа частоты и выраженности гиперпаратиреоза в общих группах реципиентов АТП и ОТТС, а также в зависимости от пола реципиентов, продолжительности послеоперационного периода и состояния функции почек представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что гиперпаратиреоз в различных группах реципиентов АТП (у мужчин, женщин, в ранние и поздние сроки после операции, а также у реципиентов с удовлетворительной почечной функцией) встречается с частотой, составляющей 69–78%. Гиперпаратиреоз в соответствующих группах реципиентов ОТТС наблюдается статистически достоверно реже (у 20–39%), при том у женщин – в 1,5 раза реже, чем у мужчин-реципиентов ОТТС, и в ранние сроки – в 2 раза реже, чем в поздние сроки после операции. Эти различия, однако, статистически недостоверны, возможно из-за малочисленности группы женщин-реципиентов ОТТС и группы реципиентов, обследованных в ранние сроки после ОТТС. При ХПН и после АТП, и после ОТТС частота гиперпаратиреоза возрастает соответственно до 89 и 60%, и, таким образом, в обеих группах гиперпаратиреоз при ХПН встречается достоверно чаще, чем при удовлетворительной почечной функции (соответственно $\chi^2 = 7,4$; p = 0,004 и $\chi^2 = 5,1$; p = 0,03). Следует также отметить, что

во всех группах после АТП, за исключением группы с начальной ХПН, гиперпаратиреоз не только встречается чаще, но и выражен статистически достоверно в большей степени, чем в соответствующих группах реципиентов ОТТС. Для выяснения причин возникновения или персистенции гиперпаратиреоза мы сравнили в группах реципиентов с нормальной и повышенной секрецией ПТГ после пересадки органов продолжительность гемодиализа до АТП, послеоперационные сроки, иммуносупрессивную терапию, состояние функции почек и всасывания кальция в кишечнике (табл. 3). После АТП группа с гиперпаратиреозом отличается от группы с нормальной секрецией ПТГ только достоверным увеличением продолжительности гемодиализа, предшествующего операции, в то время как после ОТТС – более продолжительным послеоперационным периодом, более высокими кумулятивными дозами преднизолона, более выраженным

Таблица 2
Частота и выраженность гиперпаратиреоза после АТП и ОТТС

| Группы реципиентов | Частота гиперпаратиреоза | χ^2 | p | Выраженность гиперпаратиреоза (ПТГ; M ± SD) |
|---------------------|--------------------------|----------|-------|---|
| АТП (общая группа) | 119/162 (74%) | 15,6 | 0,000 | 162 ± 105 |
| ОТТС (общая группа) | 10/28 (36%) | | | 109 ± 43 |
| АТП мужчины | 63/90 (70%) | 8,6 | 0,004 | 145 ± 96 |
| ОТТС мужчины | 9/24 (37,5%) | | | 109 ± 44 |
| АТП женщины | 56/72 (78%) | 5,6 | 0,046 | 179 ± 111 |
| ОТТС женщины | 1/4 (25%) | | | 112 ± 2 |
| <12 мес. после АТП | 24/32 (75%) | 6 | 0,03 | 189 ± 111 |
| <12 мес. после ОТТС | 1/5 (20%) | | | 89 ± 1 |
| >12 мес. после АТП | 95/130 (73%) | 10,3 | 0,002 | 156 ± 103 |
| >12 мес. после ОТТС | 9/23 (39%) | | | 112 ± 45 |
| АТП функ. почек N | 88/127 (69%) | 10,0 | 0,004 | 154 ± 94 |
| ОТТС функ. почек N | 6/19 (32%) | | | 106 ± 33 |
| АТП ХПН | 31/35 (89%) | 2,8 | 0,15 | 182 ± 129 |
| ОТТС ХПН | 3/5 (60%) | | | 125 ± 63 |

Таблица 3
Особенности иммуносупрессивной терапии, состояния почечной функции и всасывания кальция в кишечнике у реципиентов с нормальным и повышенным ПТГ после АТП и ОТТС (M ± SD)

| Показатели | Реципиенты АТП | | Реципиенты ОТТС | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------|----------|
| | Паратиреоидный гормон | | | |
| | 47 ± 14 [§] (n = 50) | 162 ± 105* [‡] (n = 144) | 41 ± 12 (n = 34) | 109 ± 43 |
| Продолжительность гемодиализа (мес.) | 13 ± 13 | 23 ± 17 [#] | – | – |
| Время после операции (мес.) | 35 ± 30 | 41 ± 35* | 43 ± 45 | 6 |
| Суммарная доза преднизолона (мг) | 14,0 ± 10,1 [§] | 16,6 ± 11,8* | 8,9 ± 7,1 | 13 |
| Макс. концентрация СусА в крови (нг/мл) | 254 ± 57 [§] | 277 ± 80* | 143 ± 68 | 1 |
| Концентрация креатинина в крови (ммоль/л) | 0,11 ± 0,04* | 0,12 ± 0,05* [‡] | 0,1 ± 0,03* | 0,1 |
| CaЭ (Т-критерий) | –2,0 ± 1,0* [§] | –2,2 ± 1,1* | –0,6 ± 1,5 | –1,1 |

[#] Достоверные различия между реципиентами с нормальным и высоким ПТГ после АТП или ОТТС.

[§] Достоверные различия между реципиентами с нормальным ПТГ после АТП и ОТТС.

* Достоверные различия между реципиентами с высоким ПТГ после АТП и ОТТС (p < 0,05).

Таблица 4
Особенности продолжительности гемодиализа, иммуносупрессивной терапии, состояния почечной функции, секреции половых гормонов, всасывания кальция в кишечнике и костных потерь при гиперпаратиреозе у женщин и мужчин после АТП и у мужчин после ОТТС (M ± SD)

| Показатели | Реципиенты АТП | | Р ₀₁ |
|---|-----------------------|----------------------------|-----------------|
| | Женщины (n = 69) | Мужчины (n = 75) | |
| ПТГ (пг/мл) | 179 ± 111*# | 145 ± 96* ^x | 10 |
| Продолжительность гемодиализа (мес.) | 27 ± 18 [#] | 21 ± 15 | |
| Время после операции (мес.) | 37 ± 35 | 46 ± 35 ^x | |
| Суммарная доза преднизолона (г) | 14,8 ± 11,9 | 18,1 ± 11,6 ^x | 10 |
| Макс. концентрация C _{усА} в крови (нг/мл) | 261 ± 52 [#] | 291 ± 98 ^x | 10 |
| Концентрация креатинина в крови (ммоль/л) | 0,10 ± 0,03*# | 0,14 ± 0,05* | 0,1 |
| Эстрадиол (Т-критерий) | -2,2 ± 1,13*# | 1,92 ± 2,2* ^x | 0,1 |
| Тестостерон (Т-критерий) | -1,84 ± 0,49*# | -0,57 ± 1,66 | -0,1 |
| СаЭ (Т-критерий) | -2,3 ± 1,1* | -2,0 ± 1,1* | -1 |
| МПК поясничных позвонков (L2-L4) | -2,3 ± 1,44* | -2,3 ± 1,8* ^x | -1,1 |
| МПК шейки бедра | -1,71 ± 1,22* | -2,20 ± 1,37* ^x | -1,1 |

Достоверные различия между женщинами и мужчинами-реципиентами АТП.

^x Достоверные различия между мужчинами-реципиентами АТП и ОТТС (p < 0,05).

Таблица 5
Особенности секреции половых гормонов и потерь МПК позвоночника и шейки бедра в пре- и постменопаузе у женщин с гиперпаратиреозом после АТП (M ± SD)

| Показатели | Женщины | |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | Пременопауза (n = 36) | Постменопауза (n = 32) |
| ПТГ (пг/мл) | 160 ± 102* | 201 ± 120* ^x |
| Эстрадиол (Т-критерий) | -1,0 ± 1,4* | -2,5 ± 0,81* ^x |
| Тестостерон (Т-критерий) | -1,74 ± 0,69* | -1,96 ± 0,19* |
| МПК поясничных позвонков (L2-L4) | -1,83 ± 1,12* | -2,80 ± 1,58* ^x |
| МПК шейки бедра | -1,55 ± 0,99* | -1,88 ± 1,45* |

^x Достоверные различия между женщинами в пре- и постменопаузе (p < 0,05).

повышением концентрации креатинина в плазме крови и снижением всасывания кальция в кишечнике. В то же время уровень ПТГ и в группе с гиперпаратиреозом, и в группе с нормальным ПТГ после АТП достоверно выше, чем в соответствующих группах реципиентов ОТТС, и ассоциируется с более высокими кумулятивными дозами преднизолона и с более высокой концентрацией циклоsporина в крови. Таким образом, гиперпаратиреоз и его выраженность после АТП зависят, по-видимому, главным образом, от продолжительности гемодиализа и иммуносупрессивной терапии, в то время как после ОТТС – от состояния почечной функции и кумулятивных доз глюкокортикоидов. Половые особенности гиперпаратиреоза после АТП и ОТТС отражены в табл. 4. Поскольку группа обследованных нами женщин-реципиентов ОТТС оказалась малочисленной, в дальнейший анализ были включены только мужчины-реципиенты ОТТС. После АТП гиперпаратиреоз у женщин характеризуется

достоверно более высоким, чем у мужчин, уровнем ПТГ, несмотря на аналогичные кумулятивные дозы глюкокортикоидов и более низкий уровень креатинина в плазме крови. Более высокая секреция ПТГ у женщин ассоциируется с более длительным гемодиализом, а также с достоверным снижением половых гормонов (эстрадиола и тестостерона). Уровень ПТГ у женщин в постменопаузе достоверно выше, а секреция эстрадиола достоверно ниже, чем у женщин в пременопаузе (табл. 5), при одинаковой продолжительности гемодиализа и аналогичных кумулятивных дозах глюкокортикоидов и состоянии функции пересаженной почки (данные не представлены). В отдаленные сроки после операции на фоне удовлетворительной функции почек уровень ПТГ у женщин в постменопаузе также выше, чем у женщин в пременопаузе (202 ± 120 и 131 ± 86 нг/мл; p < 0,06), и также ассоциируется с более выра-

женным снижением эстрадиола (-2,6 ± 0,71 и -1,0 ± 1,38; p < 0,05). Гиперпаратиреоз у мужчин после АТП и ОТТС (табл. 4) наблюдается на фоне снижения функции почек, выраженного в одинаковой степени (аналогичное повышение концентрации креатинина в плазме крови). Однако ПТГ у мужчин после АТП достоверно выше, чем у мужчин после ОТТС, что сочетается с более высокими кумулятивными дозами глюкокортикоидов и с более высокой концентрацией циклоsporина в крови. Вместе с тем гиперпаратиреоз у мужчин на фоне удовлетворительной почечной функции в отдаленные сроки после АТП и ОТТС (в ранние сроки после операции анализ не проводился из-за малого числа обследованных реципиентов) выражен в одинаковой степени (соответственно 119 ± 43 и 107 ± 36 нг/мл), несмотря на более высокие у реципиентов АТП кумулятивные дозы преднизолона (18,1 ± 11,6 и 13,5 ± 5,6 г; p < 0,05). Гиперсекреция ПТГ и у женщин, и у мужчин после АТП и ОТТС сопровождается снижением МПК поясничных позвонков и шейки бедра (табл. 4), однако МПК позвоночника достоверно ниже у женщин в постменопаузе, чем у женщин в пременопаузе, а у мужчин после АТП достоверно ниже, чем у мужчин после ОТТС.

Выполненный нами корреляционный анализ показал, что: 1) у мужчин, но не у женщин после АТП, а также у мужчин после ОТТС имеют место достоверные положительные корреляции между ПТГ, с одной стороны, и концентрацией креатинина в плазме крови и кумулятивными дозами глюкокортикоидов – с другой, при этом у мужчин-реципиентов ОТТС обе корреляции оказались более тесными (табл. 6); 2) у мужчин-реципиентов ОТТС также имеет место достаточно тесная достоверная отрицательная корреляция между ПТГ и СаЭ; 3) у женщин после пересадки почки ПТГ коррелирует положительно с длительностью ге-

Таблица 6
Коэффициенты бивариантной корреляции ПТГ с концентрацией креатинина в плазме крови, кумулятивными дозами глюкокортикоидов и всасыванием кальция в кишечнике после АТП и ОТТС

| Показатели | АТП | | ОТТС |
|------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Женщины (n = 88) | Мужчины (n = 106) | Мужчины (n = 48) |
| Креатинин в плазме крови | +0,045 | +0,417** | +0,691** |
| Кумулятивные дозы глюкокортикоидов | -0,188 | +0,233* | +0,418** |
| СаЭ | -0,056 | -0,178 | -0,419* |

Здесь и далее: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Таблица 7
Коэффициенты бивариантной корреляции ПТГ с продолжительностью гемодиализа и половыми гормонами у женщин после АТП

| Показатели | АТП Женщины (n = 88) |
|-------------------------------|----------------------|
| Продолжительность гемодиализа | +0,474** |
| Эстрадиол | -0,453* |
| Индекс свободного эстрадиола | -0,368* |

Таблица 8
Коэффициенты бивариантной корреляции между ПТГ и минеральной плотностью кости аксиального и периферического скелета после АТП и ОТТС

| МПК | АТП | | ОТТС |
|---------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Женщины (n = 88) | Мужчины (n = 106) | Мужчины (n = 48) |
| Поясничные позвонки | -0,302** | -0,207* | +0,156 |
| Шейка бедра | -0,238 | -0,265* | -0,434** |
| Треугольник Варда | -0,307* | -0,292* | -0,303* |
| Трохантер | -0,149 | -0,386** | -0,274 |

модиализа и отрицательно с эстрадиолом и индексом свободного эстрадиола (табл. 7); 4) ПТГ коррелирует отрицательно с МПК поясничных позвонков и у женщин, и у мужчин после АТП, а также с МПК двух или трех отделов бедра у мужчин-реципиентов АТП и ОТТС (табл. 8).

Обсуждение

Гиперпаратиреоз, по нашим данным, встречается у 74% реципиентов АТП, и его частота не зависит от пола реципиентов и продолжительности послеоперационного периода. На аналогичную частоту гиперпаратиреоза в общей группе реципиентов АТП (78%) и у мужчин-реципиентов АТП (72%) указывают и другие авторы [15, 18]. Однако, по данным других авторов, гиперпаратиреоз после АТП встречается только у 30–50% реципиентов АТП [12, 19]. Гиперпаратиреоз после ОТТС, по нашим данным, имеет место у 36% реципиентов ОТТС, т. е. в 2 раза реже, чем после АТП, и в ранние сроки – в 2 раза реже, чем в отдаленные сроки после операции (соответственно у 20 и 39% реципи-

ентов). Данные о частоте гиперпаратиреоза после ОТТС относятся, главным образом, к мужчинам-реципиентам, поскольку группа обследованных нами женщин-реципиентов оказалась малочисленной. В литературе анализа частоты гиперпаратиреоза после ОТТС мы не встретили.

Большую частоту гиперпаратиреоза после АТП связывают с замедленной инволюцией гиперплазированных паращитовидных желез вследствие имеющего место до пересадки почки вторичного гиперпаратиреоза [6, 8, 16, 19]. Поэтому в качестве дооперационных факторов риска персистенции гиперпаратиреоза и его выраженности, по данным литературы, рассматриваются более продолжительное время пребывания пациентов на гемодиализе и более высокий уровень ПТГ перед операцией [6, 16]. Сведений об уровне ПТГ у реципиентов АТП до операции у нас не было, однако время пребывания на гемодиализе у реципиентов с гиперпаратиреозом действительно достоверно выше (~ в 2 раза), чем у реципиентов с нормальной секрецией ПТГ. Кроме того, по нашим данным, более высокий уровень ПТГ у женщин, чем у мужчин после АТП, также ассоциируется с более продолжительным пребыванием реципиентов на гемодиализе. Однако положительная корреляция между ПТГ и временем пребывания на гемодиализе выявлена только у женщин-реципиентов АТП. Следует отметить также, что выраженность гиперпаратиреоза в отдаленные сроки, по нашим данным, достоверно не отличается от таковой в ранние сроки после пересадки почки (соответственно 156 ± 103 и 189 ± 111 пг/мл; $p > 0,1$), что, возможно, также связано с замедленной инволюцией гиперплазированных паращитовидных желез. Уровень ПТГ после ОТТС и в ранние, и в отдаленные сроки достоверно ниже, чем после АТП, но, в отличие от реципиентов АТП, в отдаленные сроки после ОТТС – умеренно возрастает ($89 \pm 1,3$ и 112 ± 45 пг/мл; $p < 0,05$). Вместе с тем, по данным других авторов, после ОТТС наблюдается умеренное и не зависящее от сроков после операции повышение ПТГ [16]. Механизмы повышения ПТГ, особенно в отдаленные сроки после пересадки органов, до настоящего времени окончательно не установлены. Существенную роль в персистенции гиперпаратиреоза и после пересадки почки, и после пересадки сердца, по мнению многих исследователей, может играть нарушение функции почек вследствие нефротоксичности циклоsporина или трансплантационной нефропатии после АТП [5, 7, 9, 13–16]. У 21% реципиентов и АТП, и ОТТС нами выявлено умеренное нарушение почечной функции, что соответствует и данным литературы [16]. Однако на фоне ухудшения почечной функции гиперпаратиреоз имеет место только у 89% реципиентов АТП и у 60% реципиентов ОТТС. В настоящей работе, вместе с тем, показано, что гиперпаратиреоз и его выраженность ассоциируются с ухудшением функции почек только у мужчин-реципиентов АТП и ОТТС, что подтверждается и прямыми высокодостоверными корреляциями (табл. 4 и 6). Ранее нами также была отмечена тесная высокодостоверная положительная корреляция между ПТГ и концентрацией креатинина в плазме у мужчин в отдаленные сроки после АТП и ОТТС [3]. У женщин аналогичную корреляцию выявить не удалось, и

это связано, по-видимому, с тем, что умеренное нарушение функции почек имело место только у 12,6% обследованных женщин. Отсутствием у женщин корреляции между ПТГ и концентрацией креатинина в плазме объясняется, по-видимому, и выявленная нами ранее статистически достоверная, но слабая корреляция в общей группе реципиентов АТП [1]. Вместе с тем, очевидно, что гиперпаратиреоз и у реципиентов АТП, и у реципиентов ОТТС наблюдается и на фоне нормальной функции почек. Так, по нашим данным, на фоне удовлетворительной функции почек гиперпаратиреоз имеет место у 69% реципиентов АТП и у 32% реципиентов ОТТС, по данным других авторов, – у 25–43% реципиентов АТП [4, 16]. По мнению одних исследователей, основной причиной вторичного гиперпаратиреоза после АТП, даже при хорошей функции пересаженной почки, является снижение кальцитриола [10], в то время как по мнению других – снижение, главным образом, $25\text{OH}\text{D}_3$ [5, 15, 17]. Содержание в плазме крови $25\text{OH}\text{D}_3$ и кальцитриола в настоящей работе мы не исследовали, однако гиперпаратиреоз и у реципиентов АТП, и у реципиентов ОТТС, по нашим данным, ассоциируется со снижением всасывания кальция в кишечнике, которое может быть следствием нарушения продукции активных метаболитов витамина D_3 . Подтверждением этому является и более значительное снижение всасывания кальция в кишечнике при ХПН, отмеченное у реципиентов с вторичным гиперпаратиреозом и после АТП, и после ОТТС (данные не представлены). Подобные нарушения со стороны всасывания кальция в кишечнике у реципиентов АТП описаны нами и ранее [1]. Гиперпаратиреоз после пересадки органов связывают также с приемом глюкокортикоидов, непосредственно снижающих всасывание кальция в кишечнике [19]. Действительно, по нашим данным, у мужчин и после АТП, и после ОТТС имеют место положительные достоверные корреляции между уровнем ПТГ и кумулятивными дозами преднизолона (табл. 6), однако после ОТТС эта корреляция более тесная. В то же время обращает на себя внимание, что в отдаленные сроки после операции на фоне нормальной функции почек уровень ПТГ у мужчин-реципиентов АТП, несмотря на более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов, такой же, как и у мужчин-реципиентов ОТТС. Полученные данные указывают на возможную резистентность парашитовидных желез к гипокальциемическим стимулам у реципиентов АТП. Гиперпаратиреоз после пересадки органов может быть связан также и с гипогонадизмом, вызванным приемом больших доз глюкокортикоидов [13, 14, 16, 19]. В настоящей работе снижение уровня половых гормонов (эстрадиола и тестостерона) выявлено, однако, только у женщин-реципиентов АТП (табл. 4). Снижение половых гормонов у женщин после АТП сопровождается и более высокой, чем у мужчин, секрецией ПТГ. При этом у женщин в постменопаузе эстрадиол достоверно ниже, а ПТГ достоверно выше, чем у женщин в пременопаузе. Кроме того, только у женщин получена отрицательная достоверная корреляция между ПТГ, с одной стороны, и эстрадиолом и индексом свободного эстрадиола – с другой (табл. 7). Зависимость у женщин после АТП уровня секреции ПТГ от дефицита эстрогенов

была описана нами и ранее [2]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин после АТП, главным образом у женщин в постменопаузе, существенную роль в гиперсекреции ПТГ, наряду с продолжительностью гемодиализа, играет дефицит эстрогенов. Таким образом, после пересадки органов и нарушение функции почек, и глюкокортикоидная терапия, и гипогонадизм могут быть причинами выявленного нами снижения всасывания кальция в кишечнике, ведущего к гиперсекреции ПТГ. Однако достоверная отрицательная корреляция между ПТГ и состоянием всасывания кальция в кишечнике ($\text{Ca}\text{Э}$) получена только у мужчин-реципиентов ОТТС. С гиперпаратиреозом после пересадки органов многие авторы связывают потери аксиального и/или периферического скелета и у реципиентов АТП, и у реципиентов ОТТС [1–4, 6, 11, 12, 16, 18]. В настоящей работе, как и в предыдущих работах [1–3], получены отрицательные корреляции между ПТГ и МПК поясничных позвонков у женщин и мужчин-реципиентов АТП, а также между ПТГ и МПК шейки бедра у мужчин-реципиентов АТП и ОТТС. У женщин в постменопаузе более высокая секреция ПТГ, чем у женщин в пременопаузе, также сопровождается более выраженными потерями МПК аксиального скелета. По данным других авторов, у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП потери МПК в области поясничных позвонков также ассоциируются с дефицитом эстрогенов [7].

Заключение

Гиперпаратиреоз после АТП встречается в 2 раза чаще и выражен в большей степени, чем после ОТТС. Выраженность гиперпаратиреоза у женщин-реципиентов АТП больше, чем у мужчин, и определяется, главным образом, продолжительностью гемодиализа, предшествующего операции, и дефицитом эстрогенов. У женщин в постменопаузе даже в отдаленные сроки после пересадки почки и независимо от продолжительности гемодиализа дефицит эстрогенов и уровень ПТГ значительно больше, чем у женщин в пременопаузе. Секреция ПТГ у мужчин после АТП выше, чем у мужчин после ОТТС. Выраженность гиперпаратиреоза в обеих группах мужчин связана в основном со степенью нарушения почечной функции и кумулятивными дозами глюкокортикоидов. Гиперпаратиреоз является предиктором потерь МПК аксиального скелета у женщин и мужчин после АТП и предиктором потерь МПК периферического скелета и, в частности, шейки бедра у мужчин после АТП и ОТТС.

Литература

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томилина Н.А., Ведерникова Р.Н., Ермоленко А.Е., Ильницкий В.В., Шумаков В.И. Костный метаболизм и потери костной ткани в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). Одномоментное исследование. Остеопороз и остеопатии 2005; 2: 30–33.
2. Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томилина Н.А., Ведерникова Р.Н., Ермакова И.П. Роль половых гормонов в потерях минеральной плотности костной ткани у женщин с удовлетворительной почечной функцией в поздние сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). Нефрология и диализ 2006; 8 (3): 254–259.

3. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Пронченко И.А., Томилина Н.А., Ведерникова Р.Н., Колиаивили Т.К., Бузулина В.П., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Ермакова И.П. Особенности нарушений костного обмена и его регуляции у мужчин в поздние сроки после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) и аллотрансплантации трупной почки (АТП). Вестник Российской академии медицинских наук. М.: Медицина, 2006; 11: 21–26.
4. Akaberi S, Lindergard B, Simonsen O, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. *Transplantation* 2006; 82 (6): 749–752.
5. Boudville N.C., Hodsman A.B. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2621–2624.
6. Brandenburg V.M., Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004; 17 (2): 190–204. Review.
7. Brandenburg V.M., Ketteler M., Heussen N., Politt D., Frank R.D., Westenfeld R, Ittel T.H., Floege J. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int* 2005; 16 (12): 1611–1620.
8. Bravo J., Esteban R.J., Medina A., Palacios M.E., Perez A., Peran F., de Dios Luna J., Gonzalez J., Prados M.D., Asensio C. Successful kidney transplantation reduces hyperplastic parathyroid gland. *Transplant Proc* 2007; 39 (1): 125–131.
9. Dumoulin G., Hory B., Nguyen N.U., Bresson C., Fournier V., Bou-baddi M., Chalopin J.M., Saint-Hillier Y., Regnard J. No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (5): 746–753.
10. Fleseriu M., Licata A.A. Failure of successful renal transplant to produce appropriate levels of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Osteoporos Int* 2007; 18 (3): 363–368.
11. Gallego R, Oliva E, Vega N, Ojeda S, Hortal L, Hernandez F.F., Fernandez A, Eisman A, Silva D, Palop L. Steroids and bone density in patients with functioning kidney allografts. *Transplant Proc* 2006; 38 (8): 2434–2437.
12. Heaf J, Tvedegaard E, Kamstrup I.L., Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17 (3): 268–274.
13. Kerschman-Schindl K, Strametz-Juranek J, Heinze G, Grampp S, Bieglmayer C, Pachner R, Maurer G, Fialka-Moser V, Pietschmann P. Pathogenesis of bone loss in heart transplant candidates and recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 2 (8): 843–850.
14. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350 (8): 751–754.
15. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L, Cazzato F, Casucci F, Chinienti D, Bruno A, Cocola S, Verrelli E.A., Basile C. Are low plasma levels of 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol* 2005; 18 (1): 96–101.
16. Maalouf N.M., Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2456–2465. Review.
17. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (2): 526–529.
18. Roe S.D., Porter C.J., Godber I.M., Hosking D.J., Cassidy M.J. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2005; 16 (2): 142–148.
19. Weisinger J.R., Carlini R.G., Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (6): 1300–1313.