САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

КИСЛЫЙ

Павел Николаевич

Факторы риска развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе у диализ-зависимых пациентов

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
А.Н. Шишкин
доктор медицинских наук, доцент
А. Б. Зулькарнаев

Санкт-Петербург – 2022 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ....4
Актуальность темы исследования....4
Степень разработанности темы диссертации....5
Цель исследования.....6
Задачи исследования:....6
Научная новизна исследования....7
Теоретическая и практическая значимость работы....7
Методология и методы исследования....8
Основные положения, выносимые на защиту....9
Степень достоверности и апробация результатов....9
Внедрение результатов работы в практику....11
Личный вклад соискателя....11
Публикации....11
Структура и объем диссертации....12
ГЛАВА 1. ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)....13
1.1. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза....13
1.2. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза....13
1.2.1. Начальные изменения при ВГПТ....14
1.2.2. Прогрессирование ВГПТ....19
1.3. Диагностика вторичного гиперпаратиреоза....27
1.3.1. Клинические проявления.....27
1.3.2. Лабораторная и инструментальная диагностика....29
1.4. Лечение вторичного гиперпаратиреоза....34
1.4.1. Медикаментозная терапия....34
1.4.2. Местное введение спирта и активных производных витамина D....37
1.4.3. Хирургическое лечение....37
1.5. Осложнения хирургического лечения ВГПТ. Гипокальциемия....40
1.6. Заключение по обзору литературы....43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....44
2.1. Общий объем работы, дизайн исследования, критерии включения и исключения....44
2.2. Характеристика пациентов....45
2.3. Методы обследования....46
2.4. Оперативные вмешательства....50

2.5. Послеоперационное ведение 52
2.6. Методы статистического анализа 52
ГЛАВА 3. СИНДРОМ «ГОЛОДНОЙ КОСТИ» В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 56
3.1. Частота развития синдрома «голодной кости» после ПТЭ 57
3.2. Длительность персистенции синдрома «голодной кости» 59
3.2.1. Ранний послеоперационный период 59
3.2.2. Отдаленный период - гипокальциемия 61
3.2.3. Отдаленный период - тяжелая гипокальциемия 65
3.3. Однофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде 68
3.4. Многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде 107
3.5. Факторы риска развития гипокальциемии в отдаленном послеоперационном периоде . 120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 131
ВЫВОДЫ 153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 154
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Количество пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), неуклонно растет во всех странах мира, включая Российскую Федерацию [1, 170]. Одним из наиболее распространенных осложнений ХБП, значительно ухудшающим качество жизни пациентов на ЗПТ, является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), обусловленный минерально-костными нарушениями при хронической болезни почек (МКН-ХБП) [16, 157]. Неблагоприятные последствия ВГПТ включают нарушение структуры кости и высокий риск переломов, кальцификацию мягких тканей и сосудистую кальцификацию, что приводит к повышенному риску смерти от всех причин по сравнению с общей популяцией [21, 112, 156]. Помимо этого, ряд симптомов ВГПТ, таких как кожный зуд, боли в костях или синдром беспокойных ног, могут существенно снижать качество жизни диализных пациентов.

При неэффективности консервативной терапии пациенту единственным методом коррекции ВГПТ остается хирургическое лечение - паратиреоидэтомия (ПТЭ). Успешная ПТЭ приводит к резкому снижению концентрации ПТГ в сыворотке крови и исчезновению таких клинических симптомов, как боли в костях и кожный зуд. Кроме того, выполнение операции повышает выживаемость пациентов, снижает резистентность к эритропоэтину, увеличивает минеральную плотность костной ткани и снижает риск переломов у пациентов с ВГПТ, получающих ЗПТ диализом [31, 80, 134].

Наиболее частым терапевтическим осложнением послеоперационного периода после выполнения ПТЭ является «синдром голодной кости», манифестирующий быстро развивающейся гипокальциемией различной степени тяжести [74]. Клинические проявления тяжелой гипокальциемии включают парестезии, судороги мышц вплоть до развития тетании, затруднения дыхания, вызванные ларингоспазмом (стридор), а также нарушения ритма сердца.

Гипокальциемия может персистировать и в отдаленные сроки после оперативного лечения, требуя пожизненной заместительной терапии препаратами кальция и/или активного витамина D, что в свою очередь может способствовать прогрессированию сосудистой кальцификации и повышать риск развития низкообменной (адинамической) болезни кости у пациентов на ЗПТ [143].

Зачастую симптомы гипокальциемии развиваются у пациента до того, как результат анализа будет получен и интерпретирован врачом. Поэтому для профилактики и лечения тяжелой гипокальциемии крайне важно раннее выявление пациентов с высоким риском его развития. Дифференцированный подход к подготовке пациентов перед ПТЭ и ведению послеоперационного периода позволит снизить частоту проявлений синдрома “голодной кости” и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения данной группы пациентов.

Степень разработанности темы диссертации

Частота синдрома голодной кости при ПТЭ по поводу ВГПТ по данным литературы варьирует в широких пределах – от 28% до 88% [65, 87], при этом продолжительность гипокальциемии может составлять недели и месяцы. В существующих исследованиях, направленных на изучение факторов риска развития синдрома голодной кости после ПТЭ у пациентов на ЗПТ, получены противоречивые результаты, что связано с тем, что большинство опубликованных работ включало сравнительно небольшие количество наблюдений (60-170 пациентов). Нет единого мнения по поводу того, влияет ли на частоту развития синдрома голодной кости пол и возраст пациентов, модальность и стаж заместительной почечной терапии, тип выполняемого оперативного вмешательства, предоперационный прием кальцимиметиков [87, 159, 168, 171]. В большинстве исследований показана связь тяжелой гипокальциемии с некоторыми лабораторными показателями (дооперационный уровень ПТГ, общего кальция, щелочной фосфатазы), однако их нельзя рассматривать в качестве независимых предикторов [50, 97, 153, 159, 164, 171]

Также противоречивы данные относительно пороговых значений лабораторных показателей, при которых риск развития тяжелой гипокальциемии достоверно повышается. В единичных исследованиях изучалась связь послеоперационной гипокальциемии с биохимическими маркерами костной формации и костной резорбции: остеокальцином, кальцитонином, фрагментами телопептида коллагена I типа [50], однако очевидно, что эти результаты, как и количество остеокластов по данным биопсии кости, трудно применимы в повседневной практической деятельности в качестве предикторов прогноза.

Продолжительность персистенции гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ изучена крайне мало, равно как и факторы риска этого состояния – единственная известная нам работа, посвященной этой теме, включает всего 87 пациентов [46].

Вместе с тем, с практической точки зрения важной является возможность использования каких-либо рутинных показателей в повседневной практической деятельности в качестве предикторов прогноза развития гипокальциемии после ПТЭ. Таким образом, существующие пробелы в понимании факторов риска и возможностей прогноза развития гипокальциемии как в раннем, так и в отдаленном периоде у пациентов на ЗПТ после выполнения ПТЭ, послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования.

Цель исследования - выявление наиболее значимых факторов риска развития гипокальциемии у пациентов на программном диализе, перенесших паратиреоидэктомию по поводу вторичного гиперпаратиреоза, для оптимизации лечения в послеоперационном периоде.

Задачи исследования*:*

1. Оценить распространенность и длительность персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов на

программном диализе, перенесших паратиреоидэктомию по поводу вторичного гиперпаратиреоза.

2. Разработать способ оценки вероятности развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ.
3. Провести анализ факторов риска развития гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ.
4. Провести анализ факторов, влияющих на риск развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ.
5. Оценить распространенность и длительность персистенции тяжелой гипокальциемии в отдаленном периоде после перенесенной ПТЭ.

Научная новизна исследования

Впервые на большой выборке пациентов изучена распространенность умеренной и тяжелой гипокальциемии у диализ-зависимых пациентов в раннем послеоперационном периоде после проведения ПТЭ. Это позволило выявить модифицируемые и немодифицируемые факторы риска тяжелой гипокальциемии, а также продолжительно персистирующей гипокальциемии в раннем периоде после ПТЭ.

Был разработан способ оценки риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ.

Впервые были оценены распространенность и длительность персистенции умеренной и тяжелой гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ со сроком наблюдения до 72 месяцев, выявлены факторы риска гипокальциемии в отдаленном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Высокая частота гипокальциемии у пациентов на программном диализе в раннем и позднем послеоперационном периоде после ПТЭ (в том числе и

длительно персистирующей) определяет потребность в разработке подходов к её профилактике.

Изучение факторов риска позволило обособить группу больных с повышенным риском развития тяжелой гипокальциемии непосредственно после оперативного вмешательства, которые требуют индивидуального подхода.

Разработанный способ позволяет прогнозировать развитие тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде, длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии раннего периода, а также потребность в длительной госпитализации после проведения ПТЭ.

Пациенты с выявленными факторами риска требуют индивидуализированного подхода для эффективной профилактики гипокальциемии в отдаленном послеоперационном периоде.

Совокупность проведенных исследований дополняет существующие представления о распространенности гипокальциемии и эффективности её лечения в раннем и позднем послеоперационном периоде после ПТЭ и может являться основанием для планирования и проведения дальнейших исследований, посвященных этой теме.

Методология и методы исследования

По своему дизайну работа представляет собой ретроспективное обсервационное исследование (retrospective observational study).

Основой для составления базы данных послужила систематизированная информация об оперативных вмешательствах на паращитовидных железах, выполненных в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, а также информация об анамнезе и катамнезе заболевания, полученная из медицинской информационной системы «Эконбол-3». Позже данные были дополнены при помощи информации из городского нефрологического центра, центров гемодиализа, а также выписных эпикризов, если пациенты получали лечение в других стационарах или амбулаторных центрах.

Срок наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составил от 3 до 72 месяцев.

Объективность полученных результатов и выводов обеспечивается большим объемом клинических данных и соответствием анализируемой выборки генеральной совокупности. Это также даёт возможность применения практических рекомендаций к общей популяции пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее важными факторами риска как развития, так и персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем периоде после паратиреоидэктомии являются дооперационный уровень щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона и ионизированного кальция крови.

2. Факторами риска длительной госпитализации являются дооперационный уровень паратиреоидного гормона и β-Crosslaps крови.

3. Наиболее важными факторами риска для гипокальциемии в отдаленном послеоперационном периоде являются исходный уровень щелочной фосфатазы и ионизированного кальция крови.

4. Частота гипокальциемии после паратиреоидэктомии у пациентов на программном диализе остается высокой как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется объективным и всесторонним анализом результатов научных исследований, проведенных ранее по предмету исследования, большим объемом репрезентативной выборки, использованием оптимальных методов анализа данных, и подтверждается освещением полученных результатов на крупных российских и зарубежных

конференциях. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках.

Результаты работы обсуждены на крупнейших профильных конференциях в России и за рубежом:

- Научно-практическая конференция «Полиморбидность патологии – важнейшая проблема современного скоропомощного стационара», 10-11 сентября 2015 г, г. Санкт-Петербург.
- IX конференция Российского Диализного Общества в рамках «Недели нефрологии 2015», 15-16 сентября 2015 г, г. Санкт-Петербург.
- XIV Северо-Западная нефрологическая школа Российского Диализного Общества, 7-10 июня 2015 г, г. Санкт-Петербург.
- VIII Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа «Актуальные вопросы заместительной почечной терапии», 10-11 декабря 2016 г, г. Сестрорецк.
- Научно-практическая конференция «Почечная патология и экстракорпоральная гемокоррекция в многопрофильном стационаре: от узкоспециализированного к интегративному подходу», 23 ноября 2017 г, г. Санкт-Петербург.
- V Конгресс Нефрологов Новых Независимых Государств, 21-22 сентября 2018 г, г. Астана.
- 56th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress, 13-16 июня 2019 г, г. Будапешт.
- 57th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress, 6-9 июня 2020 г, онлайн.
- 4th European Renal Osteodystrophy (EUROD) meeting, 14-15 июня 2021 г, онлайн.

- XX Северо-западная нефрологическая школа Российского Диализного Общества, 28-29 мая 2021 г, Санкт-Петербург.
- 59th European Renal Association Congress, 19-21 июня 2022 г.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность отделения эндокринологии и эндокринной хирургии, отделения нефрологии и диализа, а также отделения анестезиологии и реанимации Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

Личный вклад соискателя

Все публикации написаны лично соискателем. Соавторы публикаций оказывали методическую и консультативную помощь, содействовали в подборе пациентов и оформлении работы. Формирование базы данных, анализ и обобщение полученных результатов, а также написание всех разделов работы выполнены лично соискателем. Выносимые на защиту научные положения, выводы диссертации и практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно.

Автор принимал непосредственное участие в лечебной работе, осуществляя консультативную помощь пациентам в дооперационном и послеоперационном периоде.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 - в профильных рецензируемых российских журналах, входящих в наукометрическую базу Scopus, 5 - в профильных иностранных журналах, входящих в наукометрическую базу Web of Science Core Collection.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 331 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 рисунками, содержит 37 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и описания методов исследования, а также главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 173 источника, из них 12 отечественных и 161 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

1.1. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза

По данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, количество пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию, за последние 5 лет увеличилось в полтора раза, и на начало 2019 года составляло 54953 человека [1].

Вторичный гиперпаратиреоз является серьезной проблемой для пациентов, страдающих ХБП. По данным крупнейшего обсервационного исследования DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), в котором проанализированы данные более чем 35000 пациентов с ХБП, во всех странах мира, исключая Японию, начиная с 1996 года до настоящего времени неуклонно растет количество пациентов, имеющих повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) [157]. В частности, по данным DOPPS, в 2016 году каждый третий пациент, получающий ЗПТ в Российской Федерации, имел уровень ПТГ выше 600 пг/мл [16]. Hedgeman и соавт. провели оценку 35 публикаций из 25 стран мира и пришли к выводу, что от 11,5% (Япония) до 54,2 % (Канада) пациентов диализных центров Европы, Америки и Азии имеют уровень ПТГ более 300 пг/мл [61]. С целью выявления распространенности минерально-костных нарушений среди диализных пациентов Северо-Западного региона России, нами был проведен сплошной скрининг, который охватил 1594 пациента из 19 диализных центров [5]. Данное исследование подтвердило высокую распространенность ВГПТ: так, 60% пациентов имели уровень ПТГ более 300 пг/мл, а 29% имели ПТГ более 600 пг/мл.

1.2. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза

Прогресс ХБП приводит к серьезным нарушениям минерального обмена и костного метаболизма. В 2006 году группа KDIGO (Kidney Disease: Improving

Global Outcome) ввела термин МКН-ХБП (CKD-MBD – Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder), который заменил термин «почечная остеодистрофия» и позволил более широко взглянуть на этот патологический процесс, который включает в себя не только заболевания кости, но и нарушение гомеостаза кальция, фосфора, ПТГ, витамина Д, а также кальцификацию сосудов и других тканей [111]. В последние годы представление о патогенезе МКН-ХБП претерпели значительные изменения, это связано с открытием и пониманием роли фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23), ко-фактора Клото, а также сигнального пути Wnt-b-катенин [3]. На начальных стадиях ХБП, когда основная масса нефронов остается действующей, компенсаторные механизмы позволяют сохранить баланс, признаки МКН-ХБП обычно появляются на третьей стадии ХБП, т. е. при падении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73м^2. Это выражается в тенденции к гипокальциемии, гиперфосфатемии, прогрессирующем увеличении в плазме ФРФ-23 и ПТГ, снижении Клото и кальцитриола (1,25-дигидроксихолекальциферола) [43, 71, 73, 93]. В свою очередь, эти изменения ассоциируются с нарушением структуры кости, кальцификацией мягких тканей, кардиоваскулярной кальцификацией, что приводит к повышенному риску смерти от всех причин по сравнению с общей популяцией [21, 44, 112, 156]. Несколько крупных исследований, в частности Ю. Флоге и соавторов, опубликованное в 2010 году [45], убедительно доказали повышение риска смерти при отклонении лабораторных показателей МКН-ХБП от целевых; это также в последующем получило подтверждение в исследовании COSMOS, в котором участвовало 6797 пациентов из 20 европейских стран [41].

1.2.1. Начальные изменения при ВГПТ

Фосфаты.

До сих пор остается предметом дискуссий точная последовательность биохимических процессов, приводящих к ВГПТ. Начиная с 70х годов прошлого века считалось, что на начальных стадиях ХБП основную роль играет снижение

уровня сывороточного кальция и задержка фосфора во внеклеточном пространстве. В ответ на это увеличивалась секреция ПТГ, что быстро приводило уровень кальция и фосфора в норму [144, 145]. В дальнейшем было продемонстрировано, что уровень фосфора сыворотки крови обычно не повышается на ранней стадии ХБП, и данная гипотеза утратила силу. Чаще всего уровень фосфора остается нормальным до 4–5 стадии ХБП [93, 113] и может быть даже умеренно снижен в некоторых случаях, а при дополнительном потреблении фосфатов с пищей их выведение с мочой фактически ускоряется [100]. Тем не менее, при ранней почечной недостаточности могут наблюдаться нормальные или около-нормальные концентрации фосфора в сыворотке крови, обеспечивающиеся усиленным высвобождением ПТГ, которое спровоцировано небольшим инициальным повышением фосфора; ПТГ в свою очередь, немедленно нормализует уровень сывороточного фосфора вследствие стойкого ингибирования канальцевой реабсорбции фосфатов.

Фактор роста фибробластов 23 и фактор Клото.

ФРФ-23 — это недавно идентифицированный гормоноподобный полипептид фосфатонин, вырабатываемый в основном остеоцитами и остеобластами. ХБП является наиболее частой причиной хронически повышенного его уровня в сыворотке крови [169]. В настоящее время именно ФРФ-23 признан ведущим звеном в контроле фосфатного обмена. ФРФ-23 снижает уровень фосфора сыворотки путем уменьшения канальцевой реабсорбции последнего, аналогично ПТГ, но независимо от него. Кроме того, в отличие от ПТГ, ФРФ-23 снижает почечный синтез кальцитриола. Для активации его рецепторов - FGFR-1 и FGFR-3 - на эпителиальных клетках канальцев требуется присутствие фактора Клото (или, точнее, альфа-Клото), который действуя как ко-рецептор, опосредует специфичность FGFR к ФРФ-23 [88]. Первоначально экспрессия фактора Клото была обнаружена только в дистальных канальцах, однако впоследствии она была также продемонстрирована и в проксимальных канальцах нефрона. Регуляция продукции ФРФ-23 и ее взаимосвязи с ПТГ, кальцитриолом, кальцием, фосфором и фактором Клото сложны и находятся только в начале своего изучения. Isakova с

соавт. показали более ранее повышение уровня сывороточного ФРФ-23 по сравнению с ПТГ у пациентов с ХБП [73]. Это наблюдение было подтверждено японскими патофизиологами в экспериментах на животной модели ХБП и антителами к ФРФ-23 [60]. Экспрессия фактора Клото в почках, его уровень в сыворотке крови, а также экскреция с мочой снижаются при прогрессировании ХБП [69, 94]. Присутствие фактора Клото необходимо для действия ФРФ-23 в почках. Однако фактор Клото также оказывает некоторые эффекты, не связанные с функцией ФРФ-23. Он действует в просвете канальцев как аутокринный или паракринный фермент, регулирующий транспортные и ионные каналы. Модифицируя Na-фосфатный ко-переносчик NaPi-2a, он может напрямую усиливать фосфатурию [70]. Так что же что происходит в первую очередь при ХБП – повышение ФРФ-23 или снижение фактора Клото? Ответ на этот вопрос остается предметом обсуждения [119]. В литературе имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что снижение почечного синтеза фактора Клото предшествует увеличению синтеза ФРФ-23 в костной ткани [129, 141].

Содержание в сыворотке крови фосфора, кальция, ПТГ и кальцитриола независимо друг от друга влияют на увеличение уровней циркулирующего ФРФ-23 с прогрессированием ХБП [90, 137]. Несмотря на свое прямое ингибирующее действие на паращитовидную железу, ФРФ-23 способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза за счет снижения почечного синтеза кальцитриола и последующего снижения активной кишечной абсорбции кальция и фосфатов. На рисунке 1.1 показаны сложные взаимосвязи между сывороточным ФРФ-23, фактором Клото, кальцием, кальцитриолом и функцией паращитовидной железы при ХБП.

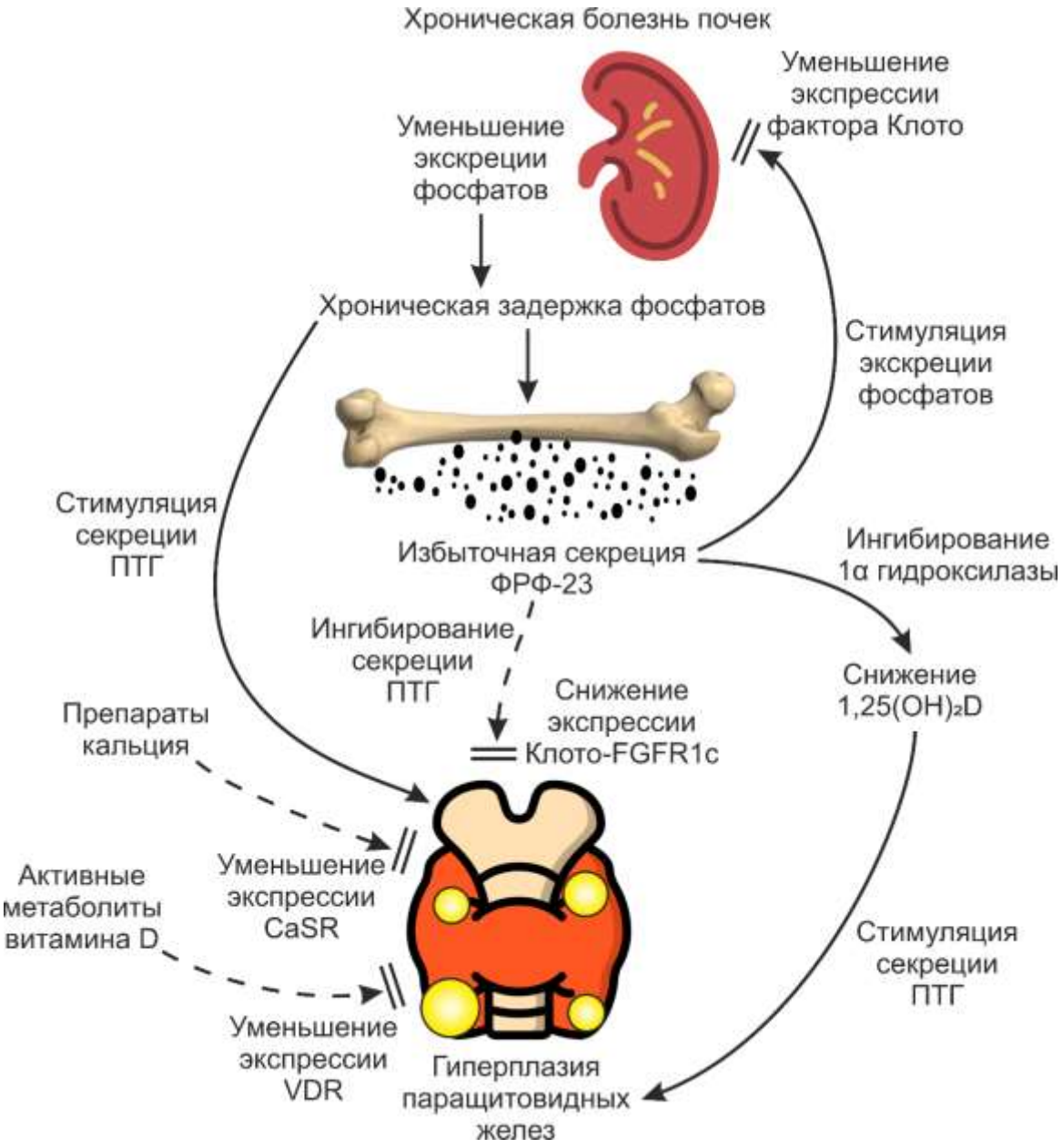

Рисунок 1.1. Схематичное представление развития нарушений минерального, гормонального и костного обмена со временем при хронической болезни почек.

Дефицит кальция.

Нарушения кальциевого обмена могут присутствовать уже на ранних стадиях ХБП. Состояние дефицита обусловлено отрицательным кальциевым балансом, возникающим в результате сниженного поступления кальция с пищей и нарушения его активного всасывания в кишечнике (хотя положительный баланс может быть обеспечен приемом больших количеств кальцийсодержащих фосфат-связывающих

препаратов) [64, 149], склонности к гипокальцемии из-за устойчивости костной ткани действию ПТГ [85], а также снижения экспрессии кальций-чувствительного рецептора (CaSR) в клетках паращитовидных желез. Все эти факторы способствуют развитию гиперфункции паращитовидной железы [56, 85]. Их влияние на нарушение минерально-костного обмена возрастает с прогрессированием ХБП. Свой вклад вносят также индивидуальные особенности пациента, такие как основной тип нефропатии, сопутствующие заболевания, пищевые привычки и количество потребляемой пищи.

Ингибирование синтеза кальцитриола.

Одно-два десятилетия назад развитие избыточной функции паращитовидной железы в дебюте ХБП связывали преимущественно с нарушением почечного синтеза кальцитриола в результате прогрессирующей потери массы действующих нефронов. Сопутствующее увеличение содержания ФРФ-23 в сыворотке крови, вероятно, является еще одним важным фактором, поскольку непосредственно ингибирует синтез кальцитриола в почках. При этом ПТГ, напротив, стимулирует активность 1-альфа-гидроксилазы гидроксивитамина D в почечных канальцах, однако следует учитывать и возможную резистентность к действию гормона. Что из этих эффектов в регуляции активности 1-альфа-гидроксилазы - прямое ингибирование фермента ФРФ-23 или его стимуляция ПТГ – является ведущим, может зависеть также от ряда других факторов, включая сопутствующие эффекты гиперфосфатемии, метаболического ацидоза и уремических токсинов. Таким образом, давно известную прямую связь между кальцидиолом и кальцитриолом сыворотки крови, а также между кальцитриолом сыворотки и скоростью клубочковой фильтрации у пациентов с ХБП, можно объяснить наличием у них выраженных нарушений синтеза кальцитриола [104]. Подобных зависимостей не наблюдается у людей с нормальной функцией почек.

У большинства пациентов с ХБП концентрация кальцидиола в сыворотке крови в конце концов снижается [33, 109]. Причины такого витамин D-дефицитного состояния включают: недостаток солнечного света или пребывания на солнце (особенно у пожилых людей), прием противоэпилептических

препаратов, повышенную экскрецию с мочой комплекса кальцидиола с его связывающим белком при наличии протеинурии, а также утечку в брюшную полость у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. Все эти факторы также могут способствовать снижению синтеза кальцитриола [32].

Таким образом, описанное выше влияние относительного или абсолютного дефицита кальция и витамина D приобретает все большее значение с прогрессированием ХБП, а изменение уровней фосфатов становится одним из основных факторов - рисунок 1.2.

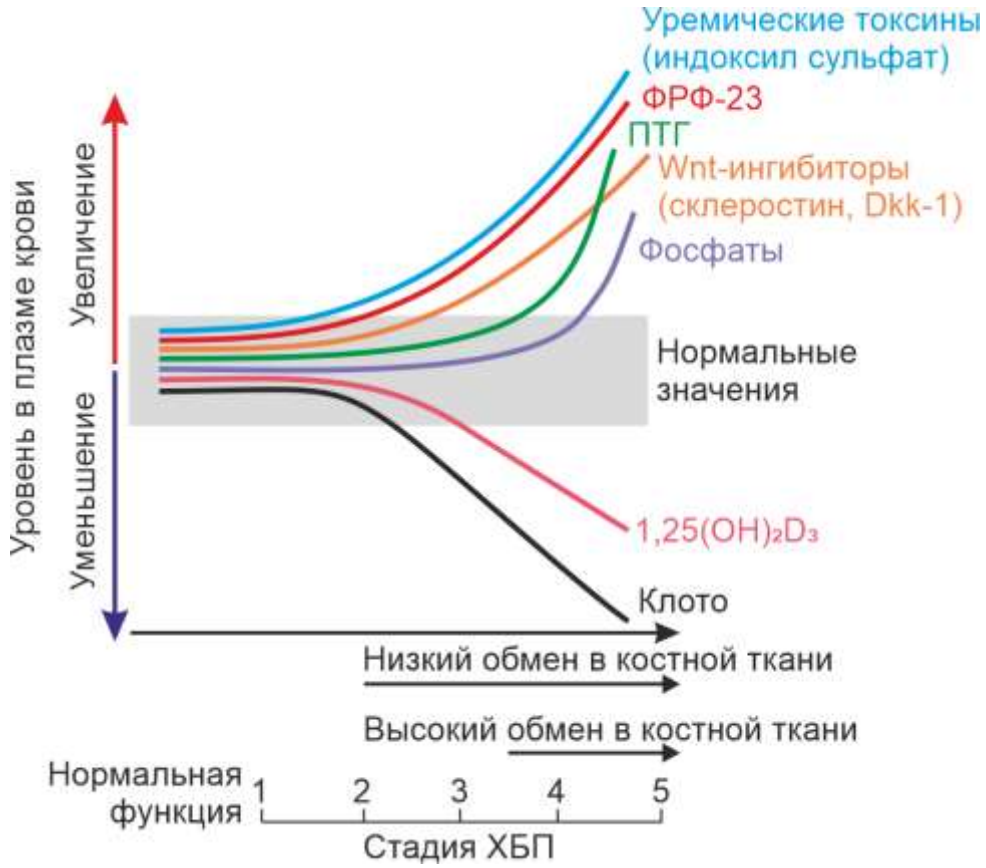

Рисунок 1.2. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек.

1.2.2. Прогрессирование ВГПТ

Роль гиперфосфатемии.

С прогрессирующей утратой функциональных нефронов фильтрация фосфатов становится все более затруднительной, так же, как и снижение их

дальнейшей канальцевой реабсорбции, уже максимально подавленной высокими уровнями сывороточного ФРФ-23 и ПТГ, что приводит к задержке фосфатов и все более часто наблюдаемой гиперфосфатемии на 4-5 стадии ХБП [113].

Повышение ФРФ-23 и недостаточность фактора Клото.

Как упоминалось ранее, повышение уровней циркулирующего ФРФ-23 происходит параллельно с прогрессирующим падением скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности уровень ФРФ-23 часто достигает чрезвычайно высоких концентраций, не поддающихся регуляции [164]. Вместе с этим в тканях почки и паращитовидной железы, а также в сыворотке крови плазме и моче пациентов и животных с ХБП происходит снижение концентрации фактора Клото [69, 94, 119], что особенно заметно на поздних стадиях заболевания. Возникающая в результате резистентность к действию ФРФ-23 в почках и паращитовидной железе способствует прогрессированию гиперпаратиреоза.

Уремические токсины.

Определенную роль может сыграть собственно уремический синдром. Известно, что многие вещества, которые накапливаются при уремическом состоянии, помимо фосфатов, препятствуют метаболизму и действию витамина D [52, 128]. Было показано, что индоксил сульфат, обладающий прямым ингибирующим действием на обмен костной ткани [168], участвует также в развитии ее резистентности к действию ПТГ [58].

Механизмы, участвующие в дальнейшем развитии вторичного гиперпаратиреоза.

В целом существует по меньшей мере два основных механизма, определяющие степень прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза. Первый из них — это увеличение синтеза и секреции ПТГ, второй - увеличение массы паращитовидной железы вследствие усиленной пролиферации ее клеток (гиперплазия) и, в меньшей степени, увеличения их размера (гипертрофия) (рисунок 1.3). Несмотря на то, что резкая стимуляция синтеза и высвобождения ПТГ обычно происходит в отсутствие усиления роста клеток, эти два процесса, по-

видимому, становятся тесно взаимосвязанными в условиях хронически повышенного синтеза и секреции гормона. Эффекты ФРФ-23 на течение этих процессов, по-видимому, ограничиваются влиянием на синтез и секрецию ПТГ, а основными факторами регуляции являются все тот же кальцитриол, кальций и фосфор. Между последними тремя существует множество взаимодействий.

Нарушения функции паращитовидной железы, связанные с каждым из этих факторов, следует рассмотреть отдельно.

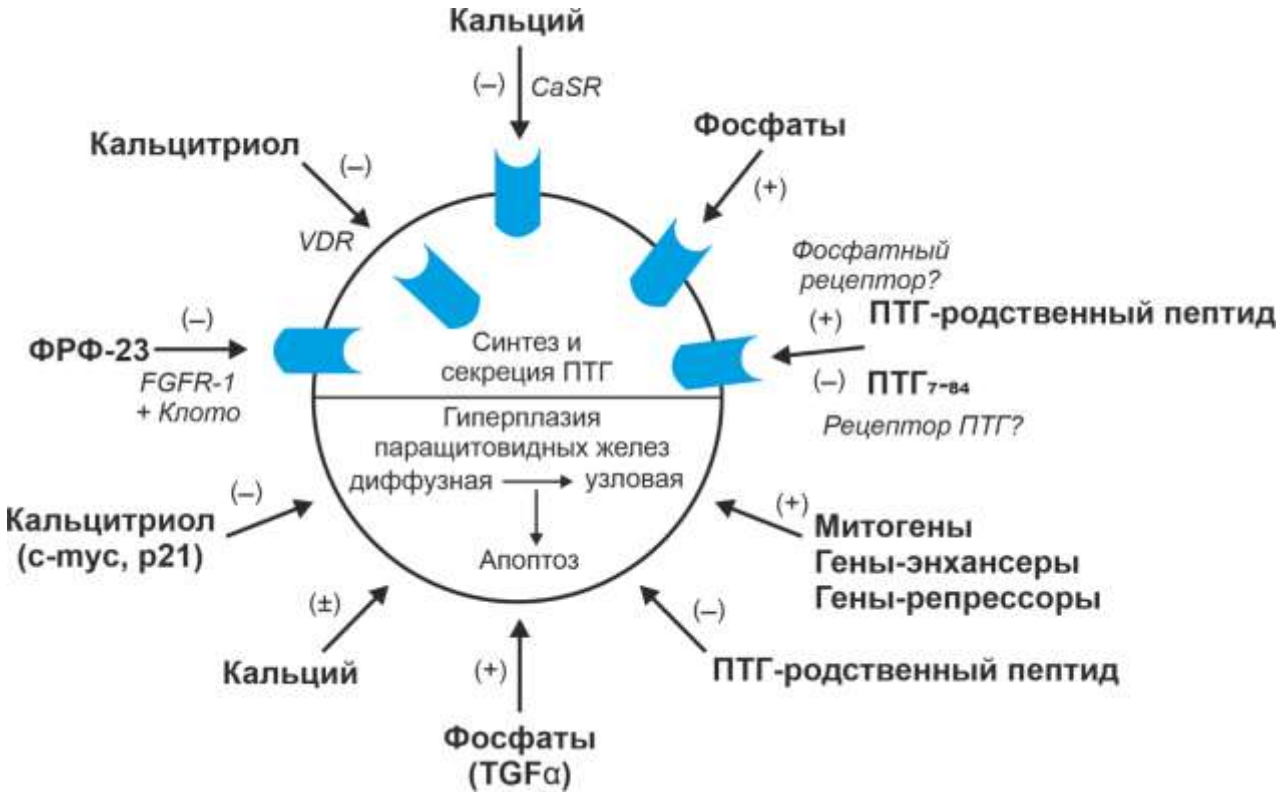

Рисунок 1.3. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза. Схематичное изображение синтеза и секреции паратиреоидного гормона (верхняя часть), пролиферации и апоптоза клеток паращитовидной железы (нижняя часть), а также участвующих в регуляции этих процессов гормонов и факторов роста.

Кальцитриол.

Снижение содержания кальцитриола в сыворотке крови, описанное выше, усугубляет течение гиперпаратиреоза посредством нескольких механизмов:

1) Низкий уровень циркулирующего кальцитриола и нарушение его участия в регуляции гена пре-проПТГ напрямую ведет к недостаточному ингибированию синтеза ПТГ [127, 128].

2) Другой точкой приложения кальцитриола в регуляции экспрессии гена ПТГ является кальретикулин. Кальретикулин - кальций-связывающий белок, присутствующий в эндоплазматическом ретикулуме клетки, который регулирует транскрипцию генов, узнавая белковый мотив в ДНК-связывающем домене ядерных рецепторов стероидных гормонов. Sela-Brown с соавт. на основании *in vitro* и *in vivo* экспериментов высказали предположение о возможности кальретикулина ингибировать действие витамина D на ген ПТГ [135]. В эксперименте гипокальциемия приводила к повышенной экспрессии гена ПТГ, несмотря на высокие уровни кальцитриола в сыворотке крови, и именно этим можно объяснить отсутствие ответа на лечение кальцитриолом вторичного гиперпаратиреоза у многих пациентов с ХБП.

3) Третий механизм действия кальцитриола - непрямой, опосредуется через стимуляцию экспрессии CaSR паращитовидной железы, что было показано Brown и соавт. [24] и впоследствии подтверждено Ф. Мендоза и соавт. [110].

4) Четвертый механизм, опять же прямой, заключается в хорошо известном ингибирующем действии витамина D на пролиферацию клеток и направления дифференцировки в сторону зрелых, медленно растущих клеток. Снижение содержания кальцитриола в сыворотке и изменение его действия на молекулярные мишени способствуют аномальному росту клеток. Это касается и тканей паращитовидной железы, в результате чего возникает ее гиперплазия [142, 154].

5) Наконец, ряд полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) также потенциально оказывает влияние на степень пролиферации клеток паращитовидной железы, хотя точный механизм этого в настоящее время остается неизвестным. [40, 115].

Кальций.

Давно известно, что Ca^{2+} является основным регулятором секреции ПТГ. Даже небольшие изменения концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови приводят к

немедленным изменениям высвобождения ПТГ, долгосрочность которых зависит от скорости нормализации сывороточного Ca^{2+}. В большинстве исследований *in vitro* отмечалось снижение чувствительности гиперплазированных клеток паращитовидной железы к Ca^{2+}. Пороговая концентрации кальция, необходимая для секреции ПТГ, выше в клетках первичной аденомы паращитовидной железы, а также во вторично (при ХБП) гиперплазированных клетках железы по сравнению со здоровыми клетками, что было показано в исследованиях *in vitro* [26]. Такой относительно слабый ответ на Ca^{2+}, вероятно, способствует повышению уровня ПТГ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

Также было показано снижение экспрессии белка CaSR как в тканях первичной аденомы паращитовидной железы, так и при ее вторичной гиперплазии при уремии [53, 82]. При вторичном уремическом гиперпаратиреозе наблюдается значительное сокращение количества CaSR в диффузно гиперплазированной ткани железы, наиболее выраженное в узловых областях (характерно для случаев запущенного гиперпаратиреоза при наличии очагов автономно растущих клеток) [53].

Смещение пороговой концентрации кальция в сторону больших значений в исследованиях у диализных пациентов было гораздо менее отчетливым, чем наблюдаемое в паращитовидной ткани при уремии в исследованиях *in vitro*. У пациентов с легкой и умеренной степенью гиперпаратиреоза на фоне ХБП пороговая концентрация чаще всего оставалась нормальной, в то время как смещенные значения отмечались при тяжелых гиперфункции паращитовидной железы и гиперкальцемии [55]. Еще одна трудность в интерпретации результатов анализов паращитовидной функции в динамике связана с размерами железы. Поскольку даже при высоком уровне Ca^{2+} в паращитовидных клетках имеется базальный, не подавляемый, уровень высвобождения ПТГ, увеличение массы паращитовидной железы *per se* может приводить к повышенной секреции гормона [55]. Такой сценарий возможен и при неизмененной чувствительности клеток к кальцию. Учитывая наличие той или иной степени гиперплазии паращитовидной железы почти у всех пациентов с ХБП 3-5 стадии, становится затруднительным

различить изменения секреции ПТГ, вызванные увеличением массы железы, и те, что связаны с нарушением чувствительности ее клеток к кальцию при использовании четырехкомпонентной модели в исследованиях *in vivo* [57].

Сывороточный фосфор.

Повышенная секреция ПТГ связана также с гиперфосфатемией. Гиперфосфатемия ведет к снижению почечного синтеза кальцитриола, вероятно, в основном за счет повышения продукции ФРФ-23. Долгое время подразумевалось прямое действие фосфата на секрецию ПТГ в клетках паращитовидной железы. Однако практически это было продемонстрировано *in vitro* только в 1996 году [9, 118, 147], для чего были использованы интактные паращитовидные железы крыс, либо срезы паращитовидной ткани коров - показать прямой стимулирующий эффект в классической культуре изолированных паращитовидных клеток крупного рогатого скота не представлялось возможным. Повышение концентрации сывороточных фосфатов в инкубационной среде культуры клеток интактной (или частично интактной) паращитовидной железы ведет к усилению секреции ПТГ в течение нескольких часов в отсутствии каких-либо изменений концентраций Ca^{2+}. [10].

Потребление большого количества фосфора, кроме повышения секреции ПТГ, грозит также быстрым развитием гиперплазии паращитовидной железы. В проведенных ранее экспериментах на животных моделях было показано, что богатый фосфором рацион ведет к увеличению функции и объема паращитовидной железы [146]. Впоследствии прямое влияние фосфатов на пролиферацию клеток железы было установлено на основании гиперплазии паращитовидной ткани, наблюдаемой у животных с хронической почечной недостаточностью [116, 147]. При этом раннее ограничение потребляемых фосфатов предотвращало как избыточную секрецию ПТГ, так и гиперплазию паращитовидной железы [116, 147, 172].

Способность фосфатов напрямую не только стимулировать секрецию ПТГ, но и индуцировать гиперплазию паращитовидной железы была продемонстрирована и в культуре клеток паращитовидной железы человека *in*

vitro: в инкубационной среде с высокой концентрацией фосфатов индекс пролиферации клеток был выше по сравнению с инкубацией в условиях низкой концентрации [133].

Как уже указывалось ранее, ФРФ-23 играет важную роль в контроле уровня фосфатов в плазме крови. Повышенная при ХБП концентрация сывороточного ФРФ-23 ведет к угнетению реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах и, тем самым, поддержанию уровня фосфатов сыворотки в диапазоне нормальных значений. Однако, снижение концентраций фосфатов под вилянием ФРФ-23 может косвенно ингибировать высвобождение ПТГ (повышенная секреция которого зависит от высоких содержаний фосфатов), таким образом усиливая ингибирующее действие ФРФ-23 на секреторную активность паращитовидной железы.

ФРФ-23 и фактор Клото.

ФРФ-23 обычно ингибирует синтез и секрецию ПТГ посредством взаимодействия со своим рецептором - FGFR-1 (вариант сплайсинга IIIc). На поздних стадиях ХБП ингибирующее влияние ФРФ-23 частично или даже полностью прекращается, вследствие подавления экспрессии FGFR-1 и его ко-рецептора – фактора Клото [27, 49, 86]. При этом на ранних стадиях ХБП, наоборот, экспрессия FGFR-1 и фактора Клото могут быть повышены, за счет Na^+/K^+-АТФазного пути, чем обеспечивается усиленная секреция ПТГ в ответ на действие ФРФ-23 [68], однако, этот механизм требует дальнейшего подтверждения в экспериментах. Результаты недавних исследований предполагают, что ключевую роль в подавлении синтеза ПТГ и роста паращитовидной железы (даже в отсутствии CaSR) играет фактор Клото [39]. Более того, было показано физическое взаимодействие фактора Клото с CaSR. Специфическая делеция в гене CaSR клеток паращитовидной ткани приводила к повышению уровня сывороточного ПТГ и гиперплазии паращитовидной железы, а сопутствующая делеция в гене фактора Клото клетках железы усугубляла это состояние.

Микро-РНК

Совсем недавно была доказана важная роль микроРНК (миРНК) в регуляции физиологических функции паращитовидной железы и нарушение такой регуляции при вторичном гиперпаратиреозе на фоне ХБП [139, 140]. В условиях экспериментального уремического гиперпаратиреоза нарушалось действие многих миРНК, что указывало на определенный вклад этих молекул в развитие патологического состояния. В частности, было показано увеличение секреции ПТГ при ингибировании обширного семейства let-7 у здоровых крыс и крыс с уремией, а также в культурах мышиных паращитовидных клеток. С другой стороны, снижение уровня молекул семейства миРНК-148 предотвращало гиперсекрецию ПТГ у крыс с уремией, а также снижало секрецию гормона в культурах клеток паращитовидной железы. Таким образом, действие миРНК представляет собой еще один важный механизм в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза.

Прочие факторы и состояния, влияющие на развитие ВГПТ.

Как было отмечено ранее, уремия сама по себе предположительно является еще одним фактором патогенеза вторичного гиперпаратиреоза, хотя точная ее роль все еще не определена. Последние исследования показывают, что уремическое состояние возможно препятствует связыванию кальцитриола с VDR [128] и проникновению комплекса гормон-рецептов в ядро [127]. Такой эффект потенциально влияет как на синтез и секрецию ПТГ, так и на пролиферацию клеток паращитовидной железы. Также недавно была выявлена активация при вторичном гиперпаратиреозе сигнального пути mTOR, способствующего чрезмерной пролиферации клеток [163]. Подавление комплекса 1 mTOR-пути рапамицином уменьшало пролиферацию клеток паращитовидной железы *in vitro* и *in vivo*.

В нескольких публикациях отмечалось, что пациенты с сахарным диабетом, находящиеся на диализе, имеют относительно низкие уровни ПТГ сыворотки крови по сравнению с диализными пациентами без диабета. Считалось, что низкий уровень обмена костной ткани, часто встречающийся у больных с уремией при сахарном диабете [12, 63, 130, 162], связан с низким уровнем биологически активного ПТГ, который может быть обусловлен подавлением секреции ПТГ или изменения его пептидной структуры конечными продуктами длительного

гликозилирования, таких как пентозидин [120], либо окислением ПТГ [66, 67]. Однако исследования показали, что связанные с диабетом метаболические нарушения могут снижать уровень остео-обмена непосредственно, независимо от влияния ПТГ [75]. В целом, у пациентов с замедленным обменом костной ткани гиперкальциемия развивается как при повышенном, так и при нормальном потреблении кальция, что, вероятно, обусловлено снижением способности скелета поглощать кальций, что в свою очередь, приводит к снижению сывороточного ПТГ. Таким образом, не только гипопаратиреоз способствует развитию адинамической болезни костей, но и наоборот - адинамическая болезнь может располагать к развитию гипопаратиреоза.

Низкий уровень ПТГ сыворотки крови и сниженный ПТГ-ответ на гипокальцемию ассоциированы также с алюминиевой болезнью кости. Относительно низкий уровень ПТГ может свидетельствовать об угнетении секреции ПТГ на фоне гиперкальциемии, обычно наблюдаемой при избытках алюминия в организме [131], либо прямом ингибирующем действии алюминия на функцию клеток паращитовидной железы [114]. Прямые токсические эффекты алюминия также были продемонстрированы в исследованиях *in vitro* [8, 62].

1.3. Диагностика вторичного гиперпаратиреоза

1.3.1. Клинические проявления.

У большинства пациентов с ХБП даже запущенный вторичный гиперпаратиреоз остается клинически не выраженным. Его проявления обычно связаны с развитием тяжелого фиброзного остеита и эффектами гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии.

При манифестации симптомов пациенты обычно жалуются на боль областях опорно-двигательного аппарата, подвергающихся биомеханической нагрузке. Локализация болевых ощущений в покое бывает довольно необычна и предположительно имеет другие глубинные причины. Тяжелая миопатия проксимальных отделов наблюдается у некоторых пациентов даже при отсутствии

дефицита витамина D. Эти симптомы и признаки чаще встречаются у пациентов, страдающих смешанной почечной остеодистрофией, возникающей при сочетании гиперфункции паращитовидной железы и дефицита витамина D. Отмечается возникновение переломов вследствие незначительных травм (малоэнергетические переломы). Переломы также могут развиваться в связи с кистозными поражениями костей - так называемые "бурые опухоли", которые встречаются у небольшого числа больных с вторичным гиперпаратиреозом – рисунок 1.4. В запущенных случаях могут случаться разрыв надколенника или отрыв сухожилий мышц.

Рисунок 1.4. Гигантская «бурая опухоль» метаэпифиза большеберцовой кости при вторичном гиперпаратиреозе у диализ-зависимого пациента. Собственное наблюдение.

Уремический зуд чаще всего ассоциирован с повышенным содержанием продуктов кальций-фосфорного обмена, хотя в его появлении могут быть задействованы и другие факторы. Сопутствующими симптомами и признаками являются синдром красных глаз, обусловленный отложением кальция в конъюнктиве, кальцификация кожи и псевдо-подагра. Последняя представляет собой болезненную артралгию с острым или подострым началом, вызванную внутрисуставным отложением рентгеноконтрастных кристаллов дегидрата пирофосфата кальция.

Редким проявлением кожной и сосудистой кальцификации у больных с уремией, возникающим как следствие вторичного гиперпаратиреоза, так и по другим причинам, является синдром кальцифилаксии - кальцифицирующей уремической артериолопатии [99]. Он характеризуется быстропрогрессирующим некрозом кожи с вовлечением зоны ягодиц и ног, особенно бедер, с возможным развитием гангрены и летального исхода.

1.3.2. Лабораторная и инструментальная диагностика

Биохимическая диагностика вторичного гиперпаратиреоза опирается на уже примерно 20-летний опыт определения интактного ПТГ (иПТГ) в сыворотке крови. Нормальные значения иПТГ сыворотки крови не являются таковыми для пациентов с ХБП: напротив, нормальный диапазон здоровой популяции часто ассоциирован с низким уровнем обмена костной ткани у этих пациентов, тогда как нормальный остео-обмен у них обусловлен повышенным уровнем интактного ПТГ в сыворотке [13, 165].

Накопление большой немолекулярной формы ПТГ, так называемого "интактного" ПТГ: 1-84, которая обнаруживается с помощью иПТГ анализа, было описано у пациентов с ХБП [23]. Большой фрагмент ПТГ был изначально назван hПТГ: 7-84 [92]. Это является важным моментом в интерпретации значений ПТГ, поскольку истинный иПТГ (1-84) представляет собой лишь около 50-60% от определяемых значений при использовании доступных в настоящее время тест-

системам для интактного ПТГ, а также поскольку hПТГ (7-84) снижает эффекты иПТГ (1-84) на сывороточный кальций и остеобласты [89]. Также была обнаружена большая вариабельность результатов различных методов анализа при измерении ПТГ сыворотки у пациентов с ХБП и определении 7-8 hПТГ при других сопутствующих заболеваниях [148]. Различные условия забора сыворотки крови и ее хранения могут еще больше осложнить интерпретацию результатов анализа ПТГ в клинических лабораториях [77]. Большим достижением считалась разработка тестов, определяющих полноразмерный (цельный) человеческий ПТГ, вместо усеченных N-концевых фрагментов [76]. Следует отметить, что в настоящее время измерение ПТГ с помощью тест-систем третьего поколения не получило широкого распространения на практике.

При легкой и умеренной формах вторичного гиперпаратиреоза рентгенологическая диагностика не приносит результатов, но становится довольно информативной при тяжелых формах заболевания. Типичные поражения включают резорбтивные дефекты на внешней и внутренней поверхностях кортикальной кости, особенно на субпериостальной поверхности. Эти повреждения обычно обнаруживаются первоначально в костях кисти, особенно на надкостничной поверхности средних фаланг. Возможно также ускоренное отложение костной ткани в этом месте (периостальный неостоз). Другой характерной чертой является резорбтивная потеря кости дистальных отделов конечностей (акро-остеолизис), в частности на концевых фалангах, на дистальном конце ключиц и в черепе (картина "перец с солью") – Рисунок 1.5. В то время как кортикальная кость постепенно истончается, масса губчатой кости имеет тенденцию к увеличению, особенно в метафизах. Последний феномен приводит к характерному склеротическому изменению верхней и нижней трети позвонков, на фоне контрастного разрежения центра (позвоночник типа "майки для регби") - Рисунок 1.6.

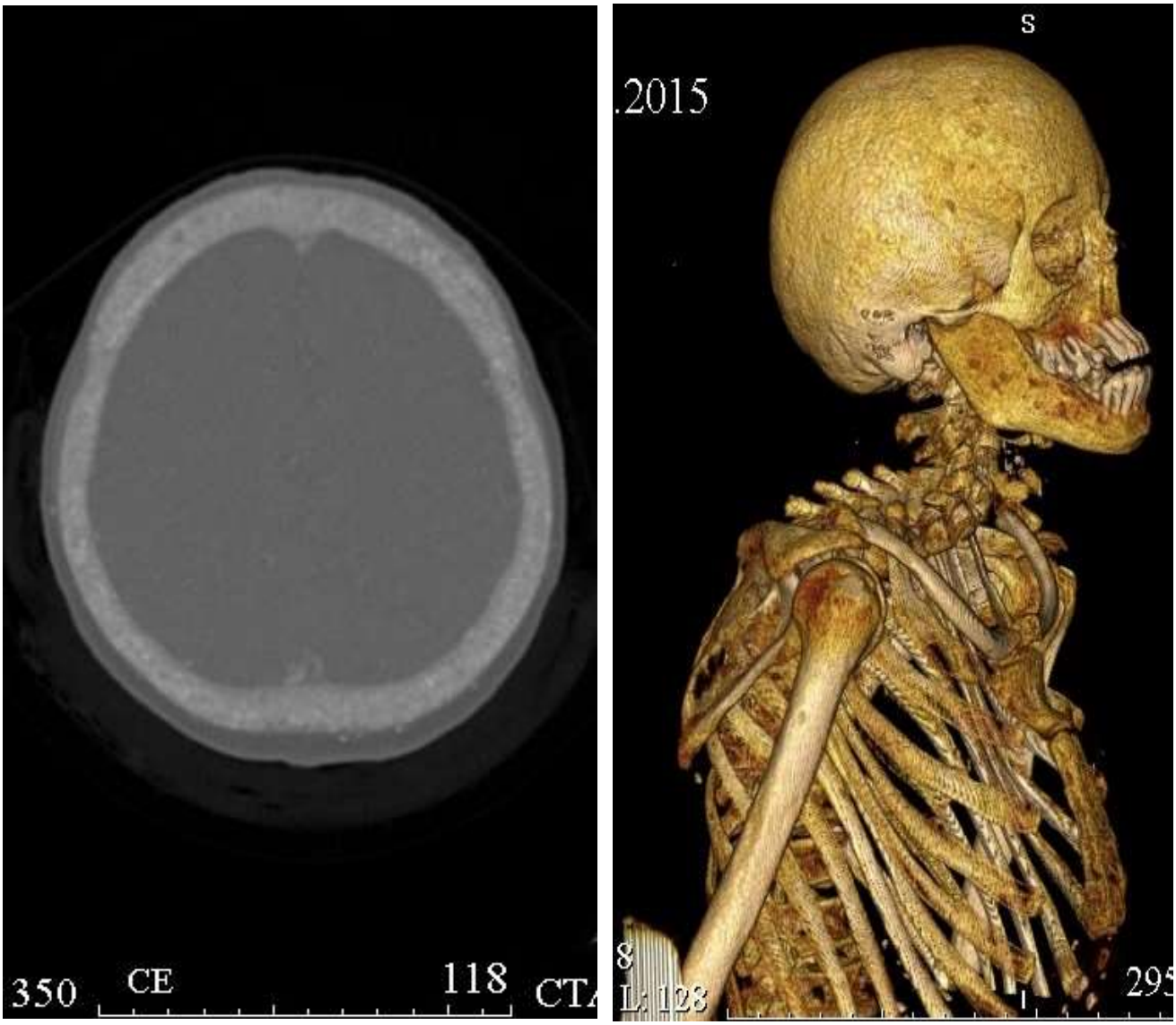

Рисунок 1.5. Характерная рентгенологическая картина изменений в черепе у пациентов с ХБП 5Д стадии и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом. Видна утрата кортикального слоя кости в сочетании с уплотнением губчатого вещества («перец с солью») – слева, то же при трехмерной КТ-реконструкции – справа. Собственные наблюдения.

Рисунок 1.6. Типичная патологическая перестройка костной ткани позвоночника при вторичном гиперпаратиреозе у диализ-зависимого пациента («майка для регби»). Помимо истончения и склерозирования кортикального слоя позвонков на фоне разрежения губчатого вещества, обращает на себя внимание выраженная деформация грудного отдела позвоночника. Собственное наблюдение.

Помимо скелетных поражений, при рентгенографии часто выявляются различные типы кальцификации мягких тканей. К ним относятся кальцификация сосудов, т.е. кальцификация бляшек интимы (аорта, подвздошные артерии), а также диффузная кальцификация (по типу склероза Менкеберга) медии периферических артерий мышц (Рисунок 1.7).

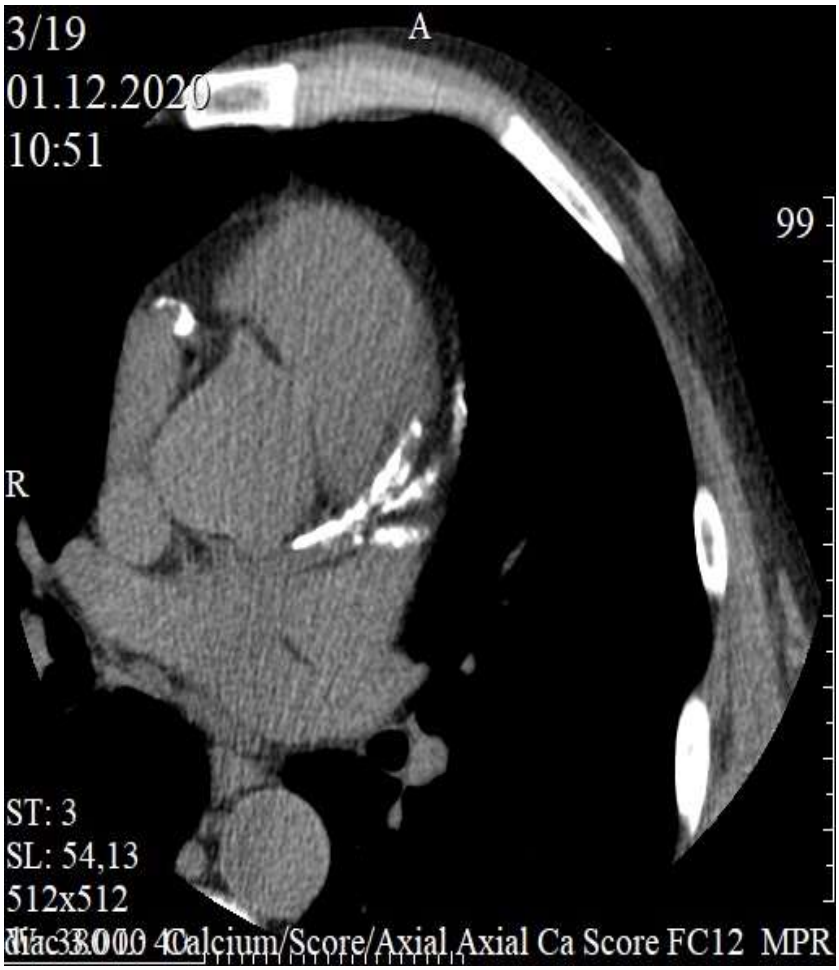

Рисунок 1.7. Массивная кальцификация коронарных артерий у диализ-зависимого пациента с вторичным гиперпаратиреозом. Собственное наблюдение.

Отложения кальция могут также наблюдаться в периартикулярной ткани или суставных сумках и иметь опухолевидные признаки (Рисунок 1.8). Количественная оценка кальцификации сосудов и ее прогрессирования у пациентов с ХБП стала более надежной с развитием электронно-лучевой компьютерной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии [14]. Однако эти методы являются дорогостоящими и не доступны повсеместно; более того, с их помощью трудно различить кальцификацию интимы и медии артерий. Эти различия можно выявить при рентгенографии костей таза и бедра в сочетании с проведением УЗИ общей сонной артерии [103].

Рисунок 1.8. Массивная опухолеподобная периартикулярная кальцификация в области локтевого сустава пациента с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом (слева) и в проекции поперечных отростков шейных позвонков С2-С4 (справа). Собственные наблюдения.

1.4. Лечение вторичного гиперпаратиреоза

1.4.1. Медикаментозная терапия

При выборе медикаментозной терапии ВГПТ из доступных в настоящее время вариантов необходимо учитывать биохимические показатели сыворотки крови, рентгенологические данные, а также, в соответствии с последними общепринятыми стандартами, размер крупных паращитовидных желез, оцениваемый с помощью ультразвукового исследования. Некоторые специалисты считают диаметр железы 5-10 мм и более признаком автономного роста, который часто является устойчивым к медикаментозному лечению [47].

Медикаментозную терапию можно условно разделить на пять основных вариантов, которые могут быть скомбинированы только определенным образом, например, одновременное ограничение потребления фосфатов и назначение добавок кальция; применение пероральных фосфатсвязывающих препаратов совместно с производными витамина D и кальцимиметиками [37, 107]. У

пациентов, находящихся на диализе, важным фактором является также адекватность заместительной почечной терапии. Оптимальный метод диализа позволяет лучше контролировать гиперфосфатемию, влиять на концентрацию кальция в диализате соответственно потребностям каждого пациента для предотвращения гиперкальциемии, избежать метаболического ацидоза.

Важно для каждого пациента собрать сведения о количестве потребляемого с пищей фосфора и, по возможности, уменьшить его. Особо следует избегать пищевых продуктов, содержащих дополнительные фосфаты [34].

Кальцийсодержащие фосфат-связывающие препараты, прием которых предпочтителен во время или в конце приема пищи богатой фосфатами, показаны пациентам с ХБП и неконтролируемой гиперфосфатемией при отсутствии гиперкальциемии или рентгенологических признаков кальцификации мягких тканей. В случае наличия любого из последних указанных состояний следует отдать предпочтение некальцийсодержащим фосфат-связывающим препаратам. Препараты кальция (кальция карбонат, кальция ацетат) во многих случаях могут скорректировать гиперфосфатемию, а также предотвращать повышение уровня иПТГ в сыворотке крови [136]. Однако их применение может привести к избыточным концентрациям кальция [64, 149] и последующему развитию адинамической болезни кости [28]. Разработка пероральных фосфатсвязывающих препаратов, не содержащих кальция и алюминия, таких как севеламера гидрохлорид, севеламера карбонат и лантана карбонат, позволила обеспечить коррекцию гиперфосфатемии без риска потенциальной перегрузки кальцием. Кроме того, была показана эффективность севеламера в снижении уровня общего холестерина сыворотки и холестерина ЛПНП, а также повышении уровня холестерина ЛПВП, замедлении кальцификации артерий у пациентов, находящихся на диализе [30]. Влияние фосфат-связывающих препаратов, не содержащих кальция и алюминия, на уровень иПТГ в сыворотке крови вариабельно и зависит от исходного уровня иПТГ и сопутствующей терапии.

Другой метод контроля гиперфосфатемии и, как следствие, предотвращения или задержки развития вторичного гиперпаратиреоза - фармакологическое

вмешательство в активный кишечный транспорт фосфатов при помощи пероральных ингибиторов фосфатно-натриевого ко-переносчика NaPi-2b, таких как уже доступные ниацин или никотинамид, или разрабатываемые препараты, например, тенапанор [20]. Однако, результаты имеющихся исследований до сих пор не позволили внедрить его в клиническую практику.

Поскольку большинство пациентов имеют хотя бы некоторую степень дефицита витамина D, следует стремиться к потреблению ими достаточного его количества [15, 33]. Для коррекции вторичного гиперпаратиреоза средней и тяжелой степени более эффективным является назначение пероральных активных производных витамина D (кальцитриол, альфакальцидол, парикальцитол). У пациентов на гемодиализе кальцитриол или его аналоги могут применяться перорально, либо внутривенно.

Введение в клиническую практику кальцимиметического средства цинакальцета позволило контролировать гиперфункцию паращитовидной железы без увеличения содержания кальция или фосфора в сыворотке крови, что привело к изменению ранее принятой стратегии лечения. Кальцимиметики модифицируют конфигурацию CaSR, который был клонирован Brown и соавт. в 1993 году [25], делая его более чувствительным к Ca^{2+}. Длительное введение цинакальцета пациентам на гемодиализе оказалось более эффективным в борьбе с вторичным уремическим гиперпаратиреозом по сравнению со стандартной терапией, ввиду его способности снижать не только уровень ПТГ в сыворотке крови, но также уровни кальция и фосфора сыворотки [17, 96, 121, 131]. Цинакальцет обычно хорошо переносится, и не вызывает существенных побочных эффектов, за исключением желудочно-кишечных, которые, однако, со временем прекращаются у большинства пациентов. По крайней мере, на начальном этапе терапии цинакальцетом, ввиду возможного снижения под его влиянием уровня кальция сыворотки крови, требуется тщательный контроль концентраций последнего, чтобы избежать гипокальциемии. Возможна комбинированная терапия цинакальцетом и кальцийсодержащими или не-кальцийсодержащими фосфат-связывающими препаратами, а также производными витамина D [18, 167].

Недавнее открытие внутривенно-активного кальцимиметика этелкальцетида привело к еще одной серии клинических исследований терапии вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на гемодиализе [19]. Легкость парентерального введения лекарственных средств обеспечивает приверженность пациентов к лечению, уменьшает потребность в назначении дополнительных пероральных препаратов.

1.4.2. Местное введение спирта и активных производных витамина D

Поскольку при запущенных формах вторичного гиперпаратиреоза гиперплазия паращитовидных желез асимметрична, причем некоторые участки значительно увеличиваются, а другие остаются относительно небольшими, в качестве альтернативной терапии пациентам, с резистентностью к медикаментозному лечению, возможно местное введение этанола [51] или активных производных витамина D [138]. Однако данная методика применяется в основном в Японии и не достигла широкого распространения за ее пределами. В других исследованиях не было получено убедительных результатов [35, 42].

1.4.3. Хирургическое лечение

Последней опцией симптоматической терапии наиболее тяжелых форм вторичного гиперпаратиреоза, не поддающихся медикаментозному лечению, остается хирургическая коррекция [91]. Наиболее важным является предупреждение развития или коррекция основных клинических осложнений заболевания. Наличие тяжелой гиперфункции паращитовидной железы должно быть подтверждено клиническими, биохимическими и рентгенологическими данными. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению минеральных и костных нарушений при ХБП [117], оперативное лечение ВГПТ проводится в следующих случаях:

-повышение уровня ПТГ более 1000 пг/мл в течение > 6 мес., рефрактерное к медикаментозной терапии;

– выраженная неконтролируемая гиперкальциемия;

– прогрессирование клинической симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки);

– кальцифилаксия с развитием ишемических изъязвлений кожи.

Зарубежные клинические рекомендации, в частности рекомендации KDIGO (2017), определяют показания к паратиреоидэктомии более широко: как наличие тяжелого ВГПТ, резистентного к фармакотерапии, при этом тяжелым считается более чем 9-кратное превышение верхней границы нормы ПТГ [81]. Зачастую в качестве пограничного уровня ПТГ, определяющего необходимость оперативного вмешательства, практикующие врачи используют значение 800 пг/мл [150].

Клинические симптомы и признаки, такие как зуд и боль в костях или суставах, неспецифичны и поэтому сами по себе не являются надежными критериями для решения вопроса об операции. Изолированное увеличение содержания кальция и/или фосфора в сыворотке крови, даже в случае сопутствующей кальцификации мягких тканей, не являются достаточными критериями для ПТЭ; однако при одновременном стабильно повышенном уровне сывороточного ПТГ вопрос о хирургической коррекции гиперфункции паращитовидной железы может решаться на основании этих имеющихся нарушений.

Обычно выполняется одна из двух основных хирургических процедур: субтотальная ПТЭ или тотальная ПТЭ с немедленной аутотрансплантацией части наименее измененной околощитовидной железы в плечелучевую мышцу руки, контрлатеральной по отношению к функционирующему сосудистому доступу. По операционным рискам и исходам эти процедуры существенно не отличаются. Отдаленная частота рецидивов гиперпаратиреоза одинакова в обоих случаях [48]. Некоторые специалисты считают тотальную ПТЭ без ре-имплантации паращитовидной железы более эффективной с точки зрения долгосрочного контроля гиперфункции железы, переносимости и безопасности операции [151], однако другие не разделяют эту точку зрения [36, 101, 152]. Проведение тотальной ПТЭ без аутотрансплантации у пациентов с уремией нецелесообразно ввиду

возможного развития в дальнейшем постоянного гипопаратиреоза и адинамической болезни кости, что может привести к тяжелым последствиям, особенно у пациентов, которым впоследствии может потребоваться трансплантация почки.

Паратиреоидэктомия была очень распространена в конце века XX; частота её выполнения существенно не изменялась в период 1983-1996 гг: так, ПТЭ потребовалась 5,5% из 7371 пациентов в Северной Италии, получавшим ЗПТ в этот временной промежуток. В этом же исследовании с увеличением продолжительности заместительной почечной терапии потребность в ПТЭ повышалась с 3,3 на 100 пациенто-лет для получающих ЗПТ менее 5 лет до 30 на 100 пациенто-лет для тех, кто находился на ЗПТ более 10 лет [105]. Недавнее исследование, проведенное в США, показало, что в первом десятилетии XXI века распространенность ПТЭ значительно снизилась. Частота её выполнения составила 7,9 на 1000 пациентов в 2003 году; в 2005 году было отмечено снижение потребности в ПТЭ до 3,3/1000 пациентов (обусловленное, вероятнее всего, выводом на рынок цинакальцета); впоследствии частота выполнения ПТЭ достигла 5,5/1000 пациентов в 2006 году и оставалась стабильной на этом уровне вплоть до 2011 года [83]. Таким образом, несмотря на разнообразные медикаментозные подходы к лечению, частота выполнения ПТЭ при вторичном гиперпаратиреозе в последние годы не снижалась.

Выполнение ПТЭ ассоциировано с более высокой смертностью в раннем периоде, но более низкой смертностью в отдалённом периоде среди пациентов на хроническом диализе [79]. Мета-анализ 15 когортных исследований, включающий более 24 тыс пациентов, продемонстрировал достоверное снижение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности у пациентов после выполнения ПТЭ по сравнению со стандартной терапией ВГПТ. В числе клинических исходов ПТЭ также снижение сердечно-сосудистой заболеваемости, снижение уровня фосфатов сыворотки, улучшение минерализации кости и снижение риска возникновения патологических переломов, улучшение течения эритропоэтин-резистентной

анемии, улучшение нутриционного статуса пациентов, а также улучшение качества жизни пациентов [2, 11, 160].

1.5. Осложнения хирургического лечения ВГПТ. Гипокальциемия

Паратиреоидэктомия является в целом достаточно безопасной процедурой: по результатам крупного обсервационного исследования, проведенного в США, 30-дневная летальность не превышает 0,84% частота повторных госпитализаций составила 8%, повторных оперативных вмешательств – 7% [155]. Наиболее частыми хирургическими осложнениями раннего послеоперационного периода являются дыхательные осложнения (4,2%), инфекционные осложнения (2,9%), а также сердечно-сосудистые осложнения (1,8%). К поздним хирургическим осложнениям ПТЭ относят персистенцию и рецидив ВГПТ, частота которых достигает по разным оценкам от 5 до 80% в зависимости от определения этих состояний, а также от продолжительности послеоперационного наблюдения [98]. В числе поздних осложнений ПТЭ также гипопаратиреоз, распространенность которого крайне высока и достигает 63% [108].

Наиболее частым терапевтическим осложнением послеоперационного периода после выполнения ПТЭ является быстро развивающаяся, зачастую выраженная гипокальциемия, описанная в литературе как «синдром голодной кости». Причиной этого состояния является активная реминерализация костной ткани после устранения супрессивного влияния ПТГ: бесконтрольный захват остеобластами костной ткани кальция и фосфора из кровотока [74]. Чаще всего возникновению синдрома голодной кости предшествует выраженная гиперпаратиреоидная остеодистрофия или высокообменная болезнь кости. Клинические проявления тяжелой гипокальциемии включают положительные симптомы Хвостека и Труссо, парестезии, судороги мышц вплоть до развития тетании; затруднения дыхания, вызванные ларингоспазмом (стридор); нарушения ритма сердца. Генерализованные судороги могут приводить к патологическим переломам. Как правило, симптомы гипокальциемии наблюдаются при снижении уровня кальция сыворотки крови менее 1,9 ммоль/л, однако это может произойти

и при более высоких значениях, если темп снижения уровня кальция высок. Частота синдрома голодной кости при ПТЭ по поводу ВГПТ по данным литературы варьирует в довольно широких пределах – от 28% до 88% в зависимости от критериев постановки диагноза, а также особенностей формирования выборки [65, 87]. Коррекция проводится путем назначения пероральных и парентеральных препаратов кальция: так, Национальные рекомендации по диагностике и лечению МКН-ХБП предлагают прием элементарного кальция в суточной дозе 1-3 г, активных препаратов витамина D (альфакальцидол 0,5-2,0 мкг/сутки), с коррекцией дозы по мере необходимости для поддержания уровня ионизированного кальция в нормальном диапазоне. В некоторых случаях требуется назначение до 12г элементарного кальция в сутки [22]. В недавнем исследовании изучена возможность назначения в послеоперационном периоде высоких (до 12 мкг/сут) доз альфакальцидола [59]. При снижении сывороточного кальция менее 1,8 ммоль\л или появлении клинических симптомов гипокальциемии необходимо внутривенное введение препаратов кальция, предпочтительным является 10% раствор глюконат кальция, так как он не вызывает повреждения тканей при случайной экстравазации [117]. Также терапевтической мерой является использование диализата с повышенным содержанием кальция (1,5-1,75 ммоль/л). В литературе описано успешное применение препарата рекомбинантного человеческого ПТГ (1-34) – терипаратида – при сохраняющейся выраженной гипокальциемии [7]. Многообещающей является разработка препаратов класса кальцийлитиков – так, в эксперименте *in vivo* препарат этого класса AXT914 повышал секрецию ПТГ у лабораторных животных [95]. При длительно персистирующей гипокальциемии возможно индивидуальное решение вопроса об аутотрансплантации ткани ОЩЖ, если проводилась её криоконсервация.

Важной с практической точки зрения является возможность дооперационного прогнозирования развития тяжелой гипокальциемии после ПТЭ. В существующих исследованиях, направленных на изучение факторов риска развития синдрома голодной кости после ПТЭ у пациентов на ЗПТ, получены зачастую противоречивые результаты. Это связано с тем, что большинство

опубликованных работ включало сравнительно небольшие количество наблюдений (60-170 пациентов). Так, в одном исследовании, включающем 130 больных, показан повышенный риск гипокальциемии у женщин [87], в другом - на выборке в 157 наблюдений в качестве независимого фактора риска гипокальциемии отмечен мужской пол [171], в третьем - отсутствие связи развития гипокальциемии с полом пациентов [159]. Нет единого мнения по поводу того, влияет ли на частоту развития синдрома голодной кости возраст пациентов, модальность и стаж заместительной почечной терапии, тип выполняемого оперативного вмешательства, предоперационный прием кальцимиметиков [168]. В большинстве работ показана связь тяжелой гипокальциемии с некоторыми лабораторными показателями (дооперационный уровень ПТГ, общего кальция, щелочной фосфатазы), однако во многих из них данная связь утрачивается при включении показателей в многофакторные модели, т.е. нельзя рассматривать их в качестве независимых предикторов развития синдрома голодной кости [50, 97, 159, 171]. Среди всех возможных факторов риска тяжелой гипокальциемии более всего доказательств получено для щелочной фосфатазы (ЩФ), однако и здесь существуют работы, опровергающие эту связь [153, 164]. Также крайне противоречивы данные относительно пороговых значений лабораторных показателей, при которых риск развития тяжелой гипокальциемии достоверно повышается. В единичных исследованиях изучалась связь послеоперационной гипокальциемии с биохимическими маркерами костной формации и костной резорбции: остеокальцином, кальцитонином, фрагментами телопептида коллагена I типа и прочими [50], однако очевидно, что эти результаты, как и количество остеокластов по данным биопсии кости, трудно применимы в повседневной практической деятельности в качестве предикторов прогноза.

У ряда пациентов гипокальциемия сохраняется и в отдаленном периоде после ПТЭ, требуя постоянного приёма препаратов кальция и активного витамина Д, что может провоцировать супрессию ПТГ, усиливая риск развития низкообменной (адинамической) болезни кости, а также сосудистой кальцификации [143]. Мало известно о продолжительности и факторах риска персистенции гипокальциемии в

отдаленном периоде после ПТЭ по поводу ВГПТ. Нам известно только об одной работе, посвященной персистирующей гипокальциемии у диализных пациентов после ПТЭ, однако количество наблюдений в ней невелико – 87 больных [46].

1.6. Заключение по обзору литературы

Несмотря на возможные пути медикаментозной коррекции ВГПТ, паратиреоидэктомия является безальтернативным методом лечения в случае неэффективности консервативной терапии. ПТЭ является достаточно безопасной процедурой в отношении возможного развития хирургических осложнений, при условии выполнения вмешательства опытным хирургом специализированного центра эндокринной хирургии. Наиболее распространённым и часто встречающимся терапевтическим осложнением ПТЭ является синдром голодной кости, проявляющийся временным или стойким снижением уровня общего и ионизированного кальция крови. Существующие данные о распространённости и факторах риска тяжелой гипокальциемии после ПТЭ зачастую противоречивы. Вместе с тем, если мы располагаем данными (хотя и противоречивыми) о гипокальциемии раннего послеоперационного периода после ПТЭ при ВГПТ, сегодня очень мало известно о том, какова продолжительность персистенции гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ, равно как и факторы риска этого состояния.

Всё вышеизложенное явилось основанием для дальнейшего изучения распространённости и предикторов риска гипокальциемии в раннем и отдаленном периоде после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол настоящего исследования получил одобрение локального Комитета по биомедицинской этике Клиники Высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ (протокол № 06/20 от 18.06.2020г).

Работа проведена на отделении нефрологии и диализа, отделении эндокринной хирургии Клиники Высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ.

2.1. Общий объем работы, дизайн исследования, критерии включения и исключения

Работа представляет собой совокупность клинических исследований, объединенных одной целью и проведенных в несколько этапов, соответствующих задачам. Объект исследования – минеральные и костные нарушения у пациентов с ХБП 5Д, находящихся на ЗПТ диализом. Предмет исследования – факторы риска тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде, гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ. Субъекты исследования – пациенты ХБП 5Д стадии, получающие лечение программным гемодиализом или перитонеальным диализом.

Дизайн исследования можно охарактеризовать как ретроспективное обсервационное исследование (observational study).

Критерии включения:

- возраст 18 и более лет,

- хроническая болезнь почек 5Д стадии (лечение гемо- или перитонеальным диализом),

выполнение успешной паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза,

- наличие достоверных сведений об анамнезе и катамнезе.

2.2. Характеристика пациентов

Клиника Высоких медицинских технологий СПбГУ является одним из крупнейших центров в Европе, занимающихся лечением вторичного гиперпаратиреоза у диализ-зависимых больных. Ежегодно на базе отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ проводится до 350 оперативных вмешательств по поводу ВГПТ у пациентов, получающих программный диализ. Основой для составления базы данных, которая была подвергнута ретроспективному анализу, являлась систематизированная информация об оперативных вмешательствах на паращитовидных железах, выполненных в клинике, а также информация об анамнезе и катамнезе заболевания, полученная из медицинской информационной системы «Эконбол-3». Позже данные были дополнены при помощи информации из городского нефрологического центра, центров гемодиализа, а также выписных эпикризов, если пациенты получали лечение в других стационарах или амбулаторных центрах. В отсутствие последующей информации больные были цензурированы на момент последних достоверных данных.

На первом этапе в базу было включено 994 пациентов ХБП 5Д стадии, получивших тотальную или субтотальную ПТЭ по поводу ВГПТ в 2011-2019 годах. В дальнейшем 248 пациентов были исключены вследствие отсутствия достоверных данных о течении послеоперационного периода. Таким образом, в анализ включено 746 пациентов.

Медиана возраста прооперированных больных составила 48 лет [Q1-Q3: 39; 56; от 19 до 79]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 51,9% (374 из 721), доля мужчин составила 48,1% (347 из 721). Женщины были старше мужчин: медиана возраста у женщин составила 51 год [Q1-Q3: 41; 58; от 19 до 79] против 46 лет у мужчин [Q1-Q3: 37; 54; от 19 до 79], p=0,0002. 96,7% пациентов (654 из 676, для которых были доступны данные о виде ЗПТ) получали лечение программным ГД, а 3,3% (22 из 676) – программным перитонеальным диализом.

Все пациенты получали заместительную почечную терапию, медиана общего стажа которой на момент первой операции по поводу ВГПТ составила 91 месяц [Q1-Q3: 50; 134,5; от 0 до 320]. При этом 11% пациентов (65 из 591, для которых была доступна информация) перенесли в прошлом трансплантацию почки и вернулись к терапии диализом. Медиана периода между возобновлением терапии диализом и первой операцией по поводу вторичного ГПТ у этих пациентов составила 54,5 месяца [Q1-Q3: 23,25; 102; от 5 до 234]. С учетом вычета времени сохранной функции почечного аллотрансплантата, медиана стажа терапии диализом во всей когорте пациентов в исследовании составила 86 месяцев [Q1-Q3: 48; 131; от 0 до 290]. Медиана возраста на момент начала ЗПТ составила 40 лет [Q1-Q3: 29; 49; от 8 до 77]. 32,5% пациентов (200 из 616 для которых была доступна эта информация) до ПТЭ получали терапию цинакальцетом.

Основными конечными точками для раннего послеоперационного периода были: факт тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ (определяемой как уровень ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л), тяжелая гипокальциемия в течение всех четырех дней после ПТЭ и факт продолжительности госпитализации более семи дней; для позднего послеоперационного периода (год после ПТЭ) – факт гипокальциемии (определяемой как уровень общего кальция крови менее 2,1 ммоль/л).

2.3. Методы обследования

Предоперационное обследование пациентов включало традиционный сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку лабораторных данных (см. ниже) и результатов инструментального обследования (см. ниже).

Все пациенты, поступающие в стационар, проходили стандартное амбулаторное обследование, которое включало:

- клинический анализ крови, СОЭ;
- коагулограмма;

- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевина, С-реактивный белок, глюкоза, общий и ионизированный кальций);

- определение гормонального статуса (ПТГ, по показаниям - ТТГ, кальцитонин);

- антитела к *Tr. pallidum*, антитела к HCV, антитела к HBsAg, ВИЧ 1,2;

- электрокардиография;

- флюорография;

- УЗИ околощитовидных желез;

- фиброгастродуоденоскопия;

- при наличии патологии сердечно-сосудистой системы – эхокардиография, суточный мониторинг ЭКГ, при указании на варикозную болезнь в анамнезе – дуплексное исследование вен нижних конечностей, в случае перенесённого ОНМК - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;

- консультация терапевта;

- при наличии сопутствующих заболеваний – консультации профильных специалистов.

Предоперационное обследование на стационарном этапе дополнительно включало повторный сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр пациентов. Лабораторно всем пациентам оценивали уровень ПТГ, ионизированного кальция, определяли группу крови и резус-фактор; у части пациентов проводилось определение общего кальция, неорганических фосфатов, щелочной фосфатазы, β-Crosslaps, витамина Д сыворотки крови.

Лабораторные показатели на дооперационном этапе приведены в таблице 2.1

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования проводилось УЗИ околощитовидных желез (типичная ультразвуковая картина увеличенных околощитовидных желёз приведена на рисунке 2.1), а также с целью топической диагностики в день операции или накануне – КТ шеи с контрастированием (типичная рентгенологическая картина приведена на рисунке 2.2), а при необходимости – сцинтиграфия околощитовидных желез (типичная картина накопления РФП представлена на рисунке 2.3). В отдельных случаях для

дифференциальной диагностики аденомы ОЩЖ и узла щитовидной железы проводилась тонкоигольная биопсия с определением ПТГ в смыве.

Таблица 2.1. Лабораторные показатели крови на дооперационном этапе. Приведены медиана, первый и третий квартили, минимум и максимум.

Показатель	Значение
Ca^{2+}, ммоль/л	1,22 [1,14; 1,3] от 0,66 до 1,91
Ca общий, ммоль/л	2,47 [2,32; 2,6] от 1,7 до 3,29
Фосфор, ммоль/л	2,01 [1,66; 2,34] от 0,68 до 3,53
ПТГ, пмоль/л	131,7 [95,93; 198,9] от 33,9 до 1093
ПТГ, пг/мл	1237 [903,2; 1871] от 319,7 до 10307
Щелочная фосфатаза, Ед/л	187,6 [124,2; 488,4] от 42,1 до 3342
β-Crosslaps, нг/мл	5 [3,49; 5,97] от 0,42 до 18

Рисунок 2.1. Типичная ультразвуковая картина увеличенных околощитовидных желез.

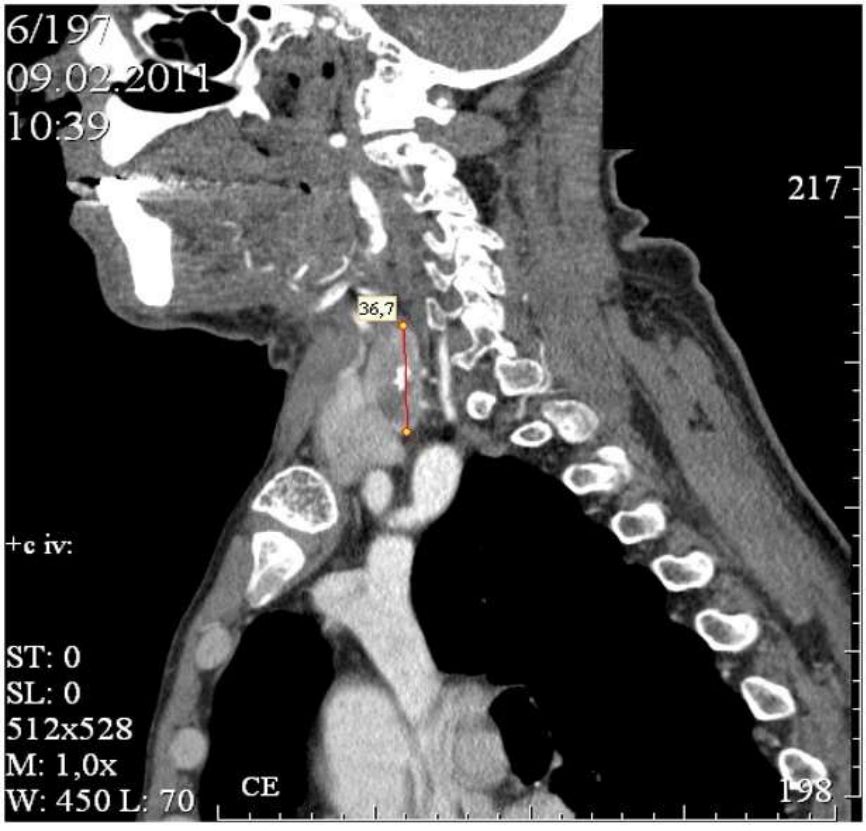

Рисунок 2.2. Типичная рентгенологическая картина увеличенных околощитовидных желез при выполнении КТ с применением контраста.

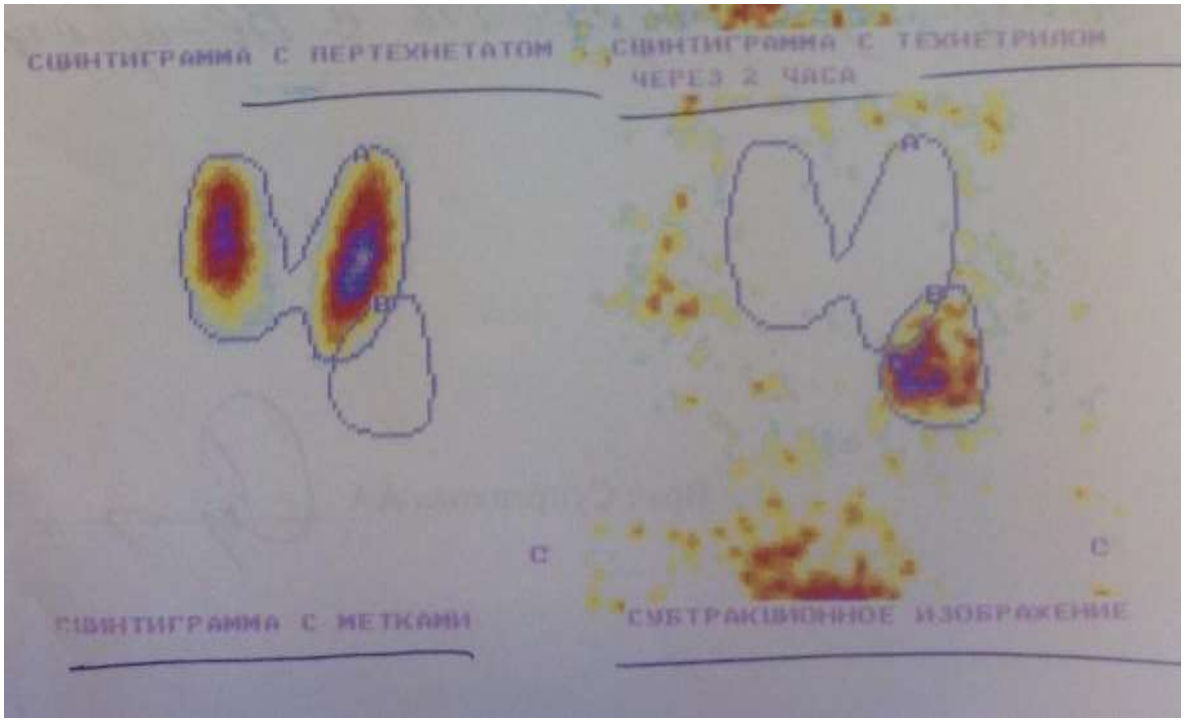

Рисунок 2.3. Типичная картина увеличенной околощитовидной железы при проведении двухфазной субтракционной сцинтиграфии с технетрилом.

2.4. Оперативные вмешательства

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена паратиреоидэктомия в тотальном или субтотальном варианте.

Показания к ПТЭ при тяжелом течении ВГПТ определяли в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями (Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек [117]) на основе динамического наблюдения и комплексной оценки клинической и лабораторной симптоматики:

– повышение уровня ПТГ более 1000 пг/мл в течение более 6 месяцев, рефрактерное к медикаментозной терапии;

– выраженная неконтролируемая гиперкальциемия;

– прогрессирование клинической симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки);

– кальцифилаксия с развитием ишемических изъязвлений кожи.

Выбор объема оперативного вмешательства (субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ под кожу/мышцу предплечья) осуществлял оперирующий хирург индивидуально в каждом конкретном случае. Во многих случаях окончательное решение принималось интраоперационно, что также предписано вышеупомянутыми клиническими рекомендациями.

Операции выполняли под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Выполняли послойный доступ длиной 2-4 см по передней поверхности без пересечения коротких мышц шеи. Обнажали щитовидную железу, визуализировали околощитовидные железы и возвратные гортанные нервы. При необходимости использовали нейромониторинг. Паратиреоидэктомию выполняли субфасциально, с перевязкой основных сосудов околощитовидных желез. Операцию завершали гемостазом, послойным ушиванием раны наглухо. Препараты удаленных паращитовидных желез отправляли на гистологическое исследование. У большинства пациентов проводили криоконсервацию части наименее измененной ОЩЖ.

Всем пациентам проводили интраоперационный мониторинг уровня ПТГ: оценивали уровень ПТГ до кожного разреза и после выполнения ПТЭ. Критерием эффективности оперативного вмешательства, согласно протоколу Майами [72], считали снижение ПТГ более чем на 50% через 10-15 мин после полного удаления ОЩЖ. В случаях недостижения целевого снижения ПТГ операция дополнялась проведением одно- или двухсторонней ревизии шеи с удалением дополнительной гиперфункционирующей ПЩЖ.

При признаках персистенции ВГПТ (который определяли как снижение ПТГ в 1-2 сутки послеоперационного периода менее чем в два раза от исходного) повторно выполняли КТ шеи и средостения для выявления дополнительных («некомплектных») ОЩЖ, после чего выполняли их удаление.

2.5. Послеоперационное ведение

Лабораторное обследование в раннем послеоперационном периоде включало определение ПТГ и ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-3 сутки после операции, у части пациентов проводилось определение общего кальция и неорганического фосфора сыворотки.

Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция в послеоперационном периоде проводилось в соответствии с локальной практикой, разработанной в отделении эндокринной хирургии на основании клинических рекомендаций [117]. Исходно, начиная с первого послеоперационного дня, все пациенты получали альфакальцидол в дозе 2 мкг/сут, кальция карбонат в дозе 4 г/сут в пересчете на элементарный кальций перорально, дальнейшая коррекция дозы определялась динамикой уровня ионизированного кальция крови. При возникновении симптомов гипокальциемии дополнительно болюсно вводили 10% раствора кальция глюконата в объеме 20-40 мл. После выписки из стационара коррекция терапии проводилась лечащим врачом-нефрологом отделения диализа на основе ежемесячного контроля общего и/или ионизированного кальция крови.

2.6. Методы статистического анализа

Для оценки соответствия распределения количественных показателей нормальному использовался критерий Шапиро-Уилка (модификация Ройстона). Переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± стандартное отклонение (SD). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и границ первого и третьего квартилей (Q_1-Q_3). Разность медиан оценивали по методу Hodges-Lehmann и рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ) разности. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнения средних величин в двух независимых совокупностях количественных данных проводили при помощи критериев Манна-Уитни (в случае отсутствия признаков нормального распределения) или t-критерия Стьюдента (в

случае нормального распределения). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы сопряженности было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, а при значении от 5 до 10 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Связь двух количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции ρ, его 95% ДИ и p-значение.

Скрининговую информативность количественных показателей проводили при помощи ROC анализа. В качестве количественной оценки качества классификатора использовали площадь по ROC кривой (AUC ROC), для которой рассчитывали 95% ДИ. В качестве оптимального порогового значения количественных признаков, обеспечивающих наилучшую дискриминационную способность, выбирали значение с максимальным индексом Юдена (Youden's J statistic). Для этой точки рассчитывали чувствительность (Se – sensitivity) и специфичность (Sp – specificity), в качестве меры сопряженности – относительный риск (RR - relative risk) и отношение шансов (OR - odds ratio). Для всех указанных оценок рассчитывали 95% ДИ.

Прогностическую ценность значения количественных показателей больше и меньше порогового значения оценивали при помощи вычисления прогностической ценности положительного и отрицательного значения теста (PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value), также 95%ДИ этих оценок. PPV представляет собой долю пациентов с исходом среди носителей признака, т.е., например, вероятность того, что у пациента при значении уровня ПТГ выше порогового действительно произойдет развитие тяжелой гипокальциемии после ПТЭ. NPV, в свою очередь, представляет собой долю пациентов без исхода среди субъектов без признака, т.е. вероятность, что у пациента при значении уровня ПТГ ниже порогового действительно не произойдет выраженного снижения уровня кальция в послеоперационном периоде.

Многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии проводили при помощи бинарной логистической регрессии. Выбор метода определялся бинарным характером зависимой переменной, а также тем, что независимые переменные были представлены как номинальными, так и количественными признаками. Поскольку на первом этапе многофакторного анализа нашей целью было не прогнозирование риска, а оценка значимости определенных факторов с учетом других факторов риска, все предикторы включались в модель принудительно. Приводили оценку ОШ (экспоненту регрессионных коэффициентов), его 95%ДИ и p-значение.

Так как количественные признаки имели разный диапазон наблюдаемых значений, это не позволяло напрямую сопоставить силу влияния изменения этих признаков на единицу на риск изучаемого исхода при использовании их в нативном виде. Для преодоления данного ограничения нами была применена процедура стандартизации предикторов (z-преобразование):

$$\text{Стандартизированное значение предиктора} = \frac{X_i - \bar{X}}{SD},$$

где X_i – наблюдаемое значение предиктора, $\bar{X}$– среднее значение предиктора, SD – стандартное отклонение.

Таким образом все количественные предикторы были выражены в одних и тех же единицах: единицах их изменчивости (стандартных отклонениях).
Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2. Долю объясненной дисперсии зависимой переменной определяли на основе значения псевдо-R^2 Найджелкерка (R_N).

На втором этапе многофакторного анализа перед нами стояла задача прогнозирования риска развития тяжелой гипокальциемии. С этой целью мы также применили логистическую регрессию, где зависимой переменной был риск развития тяжелой гипокальциемии, а в качестве предикторов были включены наиболее значимые факторы, выявленные на предыдущих этапах исследования.

Все предикторы включались в модель последовательно. Значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия моделей. Все количественные предикторы включались в модель в нативном виде. Для наиболее эффективной обратной классификации пациентов (определения их в группу высокого/низкого риска развития тяжелой гипокальциемии) проводили ROC- анализ предсказанных моделью значений.

Статистический анализ проводился в GraphPad v.9.0.0. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p<0,05$ считали статистически значимыми.

ГЛАВА 3. СИНДРОМ «ГОЛОДНОЙ КОСТИ» В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Выполнение успешной ПТЭ значительно снижает риск общей и сердечно-сосудистой смертности, переломов, помогает контролировать симптомы вторичного ГПТ, повышая таким образом качество жизни пациентов на диализе. Однако ранний послеоперационный период после ПТЭ нередко осложняется развитием синдрома «голодной кости» (hungry bone syndrome), выражающегося в значительном снижении уровня общего и ионизированного кальция крови.

Характерными симптомами гипокальциемии являются онемение, покалывания кожи кистей и стоп, зоны вокруг рта, в более тяжелых случаях – затруднение дыхания, тонические судороги вплоть до развития тетании, нарушения ритма сердца. Несмотря на то, что чаще всего гипокальциемия имеет транзиторный характер, и восстановление уровня общего и ионизированного кальция крови до нормальных значений стоит ожидать в течение полугода-года после ПТЭ, у части пациентов она может сохраняться на протяжении нескольких месяцев и даже лет, обусловливая необходимость постоянного приёма препаратов кальция, что существенно снижает качество жизни пациентов. В немногих существующих исследованиях, изучающих факторы риска развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии, зачастую продемонстрированы противоречивые результаты, полученные на небольших выборках пациентов.

В связи с этим первыми нашими задачами были анализ частоты развития, факторов риска и длительности персистенции синдрома «голодной кости» после ПТЭ, а также выявление факторов риска длительно персистирующего синдрома «голодной кости» при ВГПТ у пациентов ХБП 5Д стадии.

Развитие тяжелой гипокальциемии раннего послеоперационного периода определяли при концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,9 ммоль/л в течение 1-4 дня после операции. Персистирующую гипокальциемию отдаленного периода определяли как концентрацию общего кальция в сыворотке крови менее 2,1 ммоль/л через 12 месяцев после выполнения ПТЭ.

3.1. Частота развития синдрома «голодной кости» после ПТЭ

Исходный уровень общего кальция пациентов составил 2,47 ммоль/л [Q1-Q3: 2,32; 2,6] (от 1,7 ммоль/л до 3,29 ммоль/л), а ионизированного кальция крови – 1,22 ммоль/л [Q1-Q3: 1,14; 1,3] (от 0,66 ммоль/л до 1,91 ммоль/л). Динамика ионизированного и общего кальция крови в течение первых четырех дней после ПТЭ представлена на рисунке 3.1. На первые, вторые, третьи и четвертые сутки концентрация ионизированного кальция крови составила 0,88 ммоль/л [Q1-Q3: 0,79; 1] (от 0,4 до 1,63 ммоль/л), 0,85 ммоль/л [Q1-Q3: 0,725; 0,99] (от 0,37 до 1,8 ммоль/л), 0,82 ммоль/л [Q1-Q3: 0,68; 0,97] (от 0,37 до 1,88 ммоль/л) и 0,82 ммоль/л [Q1-Q3: 0,67; 0,95] (от 0,3 до 1,77 ммоль/л) соответственно. Концентрация общего кальция крови составила 1,83 ммоль/л [Q1-Q3: 1,67; 2] (от 1,2 до 2,69 ммоль/л), 1,75 ммоль/л [Q1-Q3: 1,46; 1,95] (от 1,02 до 2,38 ммоль/л), 1,65 ммоль/л [Q1-Q3: 1,405; 1,89] (от 1,06 до 2,68 ммоль/л) и 1,67 ммоль/л [Q1-Q3: 1,41; 1,84] (от 1,13 до 2,48 ммоль/л) соответственно.

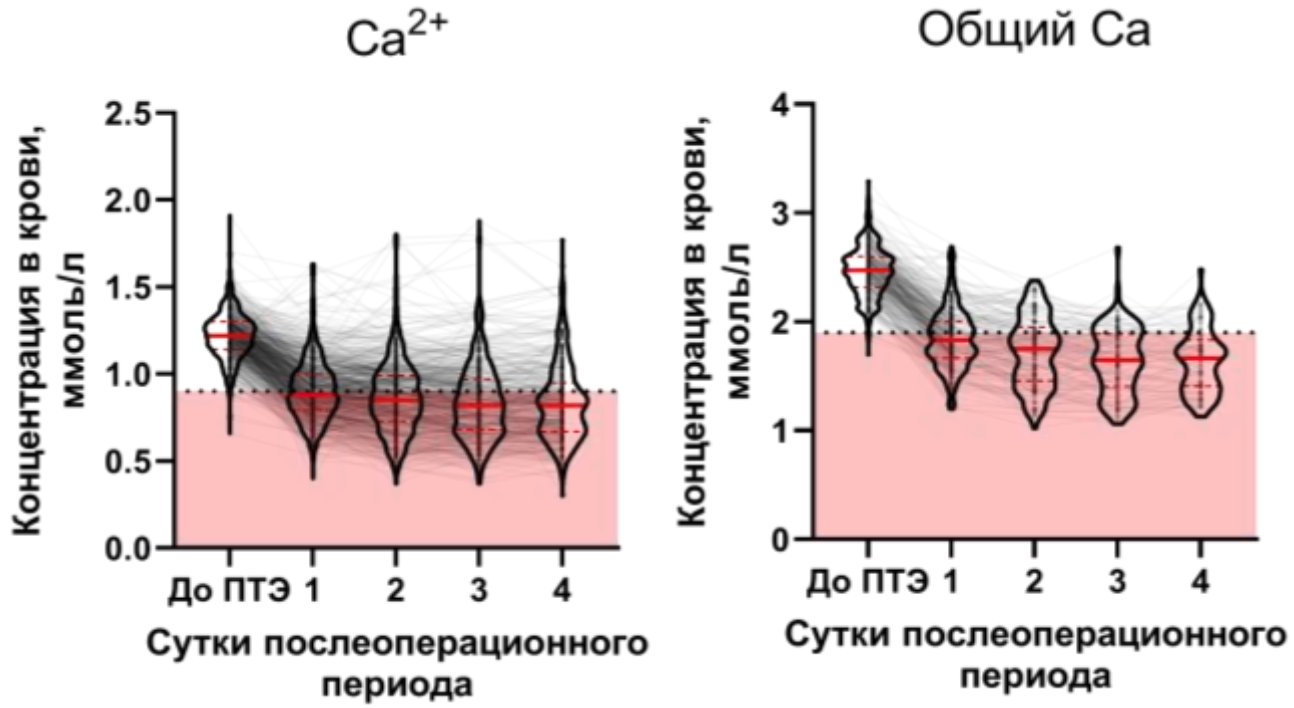

Рисунок 3.1. Динамика ионизированного и общего кальция крови в течение первых четырех суток после ПТЭ.

Как следует из рисунка 3.1, в течение раннего послеоперационного периода пациентам свойственно значительно чаще иметь концентрацию общего кальция ниже нормы, чем кальция ионизированного.

Всего в течение первых четырёх суток у 100% пациентов (681/681) была зафиксирована гипокальциемия (ионизированный кальций крови менее 1,1 ммоль/л или общий кальций менее 2,1 ммоль/л). Причем, если изолированно оценивать уровень общего кальция, то гипокальциемия была отмечена у 100% пациентов (322/322). Значения общего кальция крови менее 1,9 ммоль/л, соответствующие тяжелой гипокальциемии, были отмечены у 98,1% пациентов (315/322). Если изолированно оценивать уровень ионизированного кальция, то гипокальциемия (значения менее 1,1 ммоль/л) была отмечена у 97,9% пациентов (667/681). Значения ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л, соответствующие тяжелой гипокальциемии, были отмечены у 90,7% пациентов (618/681).

Распределение пациентов по уровням кальция в течение первых четырех суток после ПТЭ представлено на рисунке 3.2.

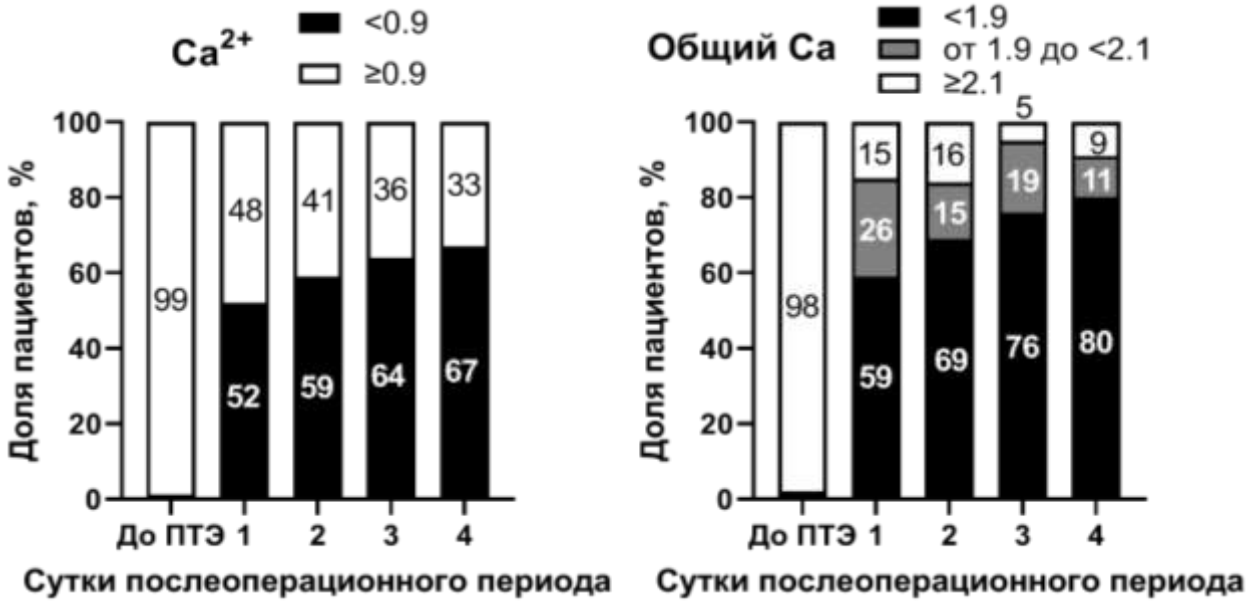

Рисунок 3.2. Распределение пациентов по уровням кальция в течение первых четырех суток после ПТЭ.

Как видно из рисунка 3.2, доля пациентов, у которых была отмечена тяжелая гипокальциемия, постепенно нарастала. Ионизированный кальций крови является одним из наиболее жестко контролируемых параметров гомеостаза, и, в отличие от показателя общего кальция крови, не требует коррекции на альбумин крови, поэтому определение его в послеоперационном периоде рекомендовано для контроля и коррекции терапии [117].

Ввиду наличия множества дефиниций синдрома «голодной» кости мы оценили частоту его встречаемости по разным критериям. Тяжелая гипокальциемия (ионизированный кальций крови менее 0,9 ммоль/л) только на 2 сутки после ПТЭ была отмечена у 58,9% пациентов (359 из 609). Тяжелая гипокальциемия на 2 или 3 сутки была отмечена у 76,7% пациентов (491 из 640), на 3 или 4 сутки – у 83,8% пациентов (470 из 561).

3.2. Длительность персистенции синдрома «голодной кости»

3.2.1. Ранний послеоперационный период

Мы оценили длительность персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Для этого уровень ионизированного кальция крови у 325 пациентов был измерен ежедневно в течение четырех дней после ПТЭ. У 20% пациентов (N=65) не было отмечено эпизодов тяжелой гипокальциемии. У 10,2% пациентов (N=33) тяжелая гипокальциемия была отмечена в течение только одного дня (в остальные дни уровень ионизированного кальция был выше 0,9 ммоль/л), у 8,6% пациентов (N=28) – в течение двух дней, у 16,6% пациентов (N=54) – в течение трех дней, у 44,6% (N=145) – в течение всех четырех дней. Если оценить распределение пациентов по длительности персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде только среди тех пациентов, у которых уровень кальция опускался ниже пограничного значения 0,9 ммоль/л (N=260), мы получим следующие цифры: 1 день – 12,2%, 2 дня – 10,8%, 3 дня – 20,8%, 4 дня –

55,8%. Таким образом, доля пациентов с длительной персистенцией тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде оказалась большой.

Как следует из рисунка 3.2, вероятность развития тяжелой гипокальциемии в течение первого дня после ПТЭ составила 52% (338 из 650 пациентов). Если в течение первого дня уровень ионизированного кальция крови составлял более 0,9 ммоль/л, вероятность развития тяжелой гипокальциемии на вторые сутки составила 27,4% (75 из 274 пациентов). При уровне ионизированного кальция более 0,9 ммоль/л в течение первых двух суток вероятность развития тяжелой гипокальциемии составила 18,5% (28 из 151 пациентов). Если ионизированный кальций был более 0,9 ммоль/л в течение первых трех дней после ПТЭ, то вероятность развития тяжелой гипокальциемии на четвертые сутки составила 16,7% (13 из 78 пациентов). Таким образом, наиболее часто тяжелая гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ проявляет себя уже на первые сутки после операции. В случае, если уровень ионизированного кальция крови превышал значение 0,9 ммоль/л в течение всего предыдущего периода, вероятность развития тяжелой гипокальциемии существенно снижается. Тем не менее в силу того, что тяжелая гипокальциемия в большинстве случаев в раннем периоде персистирует длительно, по мере увеличения срока наблюдения накопленная доля имеющих её пациентов возрастает до больших значений (у 44,6% тяжелая гипокальциемия была отмечена в течение четырех дней после ПТЭ).

Вероятность уровня ионизированного кальция крови более 0,9 ммоль/л в последующие сутки, если в первые сутки была выявлена тяжелая гипокальциемия, составила всего 4,2% (8 из 189 пациентов, у 181 гипокальциемия развилась на 2-4 сутки). Если тяжелая гипокальциемия наблюдалась в течение первых двух суток после ПТЭ, то вероятность повышения уровня ионизированного кальция более 0,9 ммоль/л на 3 и 4 сутки составила 4,1% (7 пациентов из 169). Если тяжелая гипокальциемия была отмечена на протяжении первых трех дней после ПТЭ, то вероятность повышения уровня кальция до субнормальных/нормальных значений на 4 сутки составила 6,5% (10 из 155 пациентов). Таким образом, очевидно, что выжидательная тактика в отношении начала заместительной терапии препаратами

кальция не является оправданной - вероятность спонтанной нормализации уровня кальция крайне мала, и если гипокальциемия развивается на первые сутки после ПТЭ, то она потребует лечения на протяжении всего раннего послеоперационного периода.

3.2.2. Отдаленный период - гипокальциемия

В амбулаторной практике для рутинного контроля чаще всего используется показатель общего кальция сыворотки, так как определение ионизированного кальция является технически более сложным и требует специального оборудования (ионселективный анализатор), которое зачастую недоступно.

Нам были доступны данные об общем кальции крови через 3, 6, 9 месяцев после ПТЭ, а также через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 лет у 372 пациентов (данные на хотя бы одной временной точке) – всего 1711 результатов анализов. Медиана срока наблюдения после ПТЭ составила 24 месяца [Q1-Q3: 12; 48], от 3 до 72 месяцев. Поскольку только для небольшой доли пациентов со сроком наблюдения 6 и более лет была доступна информация об уровне общего кальция крови, они были объединены в одну группу с пациентами, для которых срок наблюдения составил 5 лет. В позднем послеоперационном периоде эпизоды гипокальциемии были отмечены у 81,5% (N=303), а тяжелой гипокальциемии – у 59,1% пациентов (N=224). Вероятность выявить гипокальциемию на различных сроках представлена на рисунке 3.3.

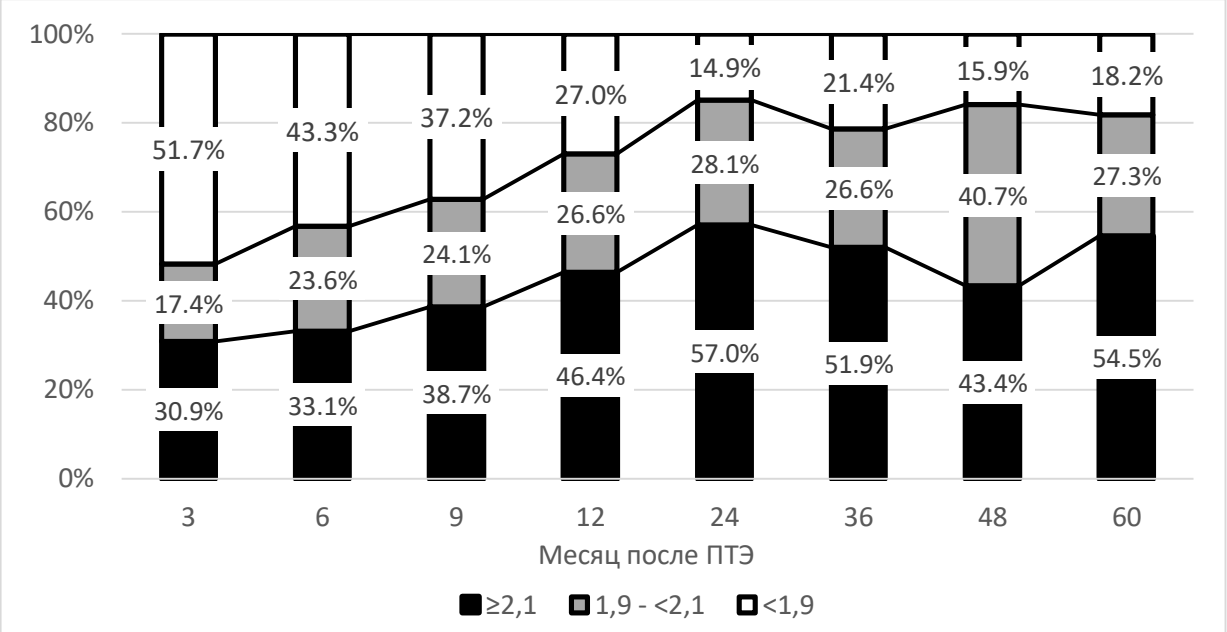

Рисунок 3.3. Частота встречаемости гипокальциемии и тяжелой гипокальциемии (общий кальций крови менее 2,1 ммоль/л и 1,9 ммоль/л соответственно) в позднем послеоперационном периоде.

Выявленная большая частота развития гипокальциемии в позднем послеоперационном периоде побудила нас к более детальному анализу. Данные, приведенные на рисунке 3.3, представляют собой вероятности развития гипокальциемии в позднем послеоперационном периоде без учета того, были ли доступны результаты анализов на предыдущих временных точках. Т.е., по сути - это вероятность выявить гипокальциемию в подобной когорте (ограниченной критериями включения в нашем исследовании) у случайно выбранного пациента в единичном анализе. Таким образом, они представляют больше эпидемиологический интерес. На рисунке 3.4 приведены вероятности гипокальциемии в позднем послеоперационном периоде при условии, что были доступны результаты анализов во все предыдущие временные точки. Таким образом, он косвенно отражает длительность персистенции гипокальциемии. В целом, графики 3.3 и 3.4 демонстрируют схожие тенденции: частота гипокальциемии убывает вплоть до второго года после ПТЭ включительно

(главным образом, за счет уменьшения доли лиц с тяжелой гипокальциемией), а затем остается примерно на одном уровне.

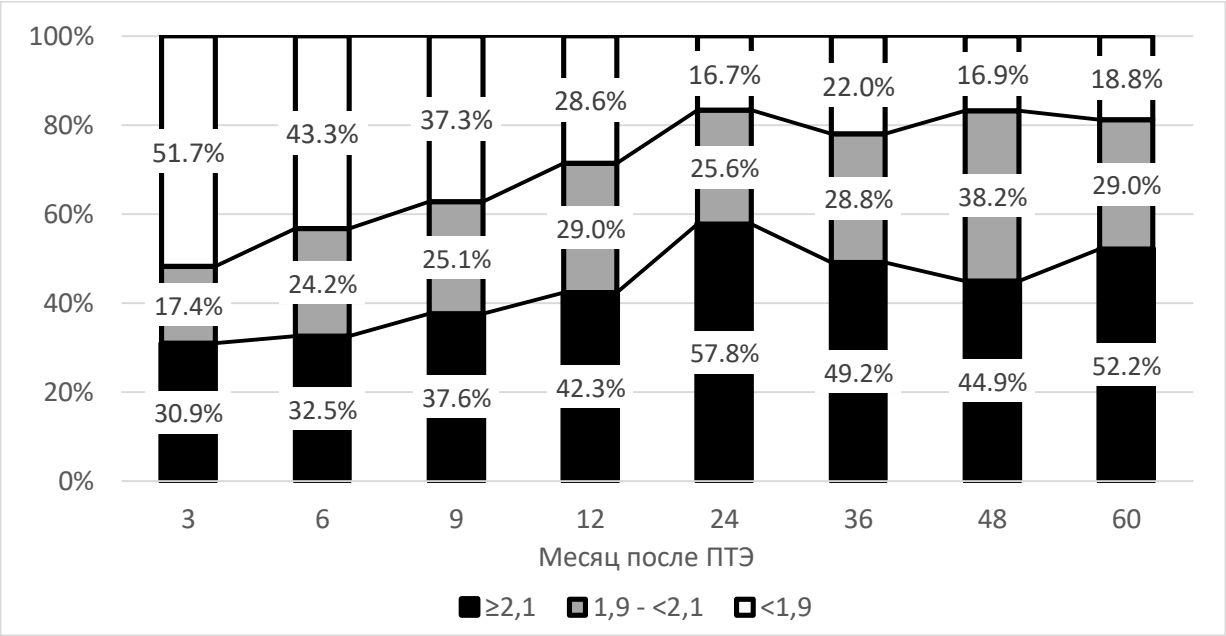

Рисунок 3.4. Частота встречаемости гипокальциемии и тяжелой гипокальциемии (общий кальций крови менее 2,1 ммоль/л и 1,9 ммоль/л соответственно) в позднем послеоперационном периоде при условии, что были доступны результаты анализов во все предыдущие временные точки.

Мы отдельно проанализировали данные пациентов в течение первого года после ПТЭ (т.к. в этот период было доступно наибольшее количество данных, и он представлял для нас наибольший интерес) и со второго по шестой год (на шестой год было доступно небольшое количество наблюдений – N=56). У 241 пациента были доступны данные об уровне общего кальция крови на протяжении первого года после ПТЭ (все 4 точки: 3, 6, 9 и 12 месяцев). При этом у 91,3% пациентов (N=220) были отмечены эпизоды гипокальциемии (общий кальций менее 2,1 ммоль/л). Из них у 16,2% пациентов (N=39) гипокальциемия длилась на протяжении трех месяцев, у 19,1% (N=46) – шесть месяцев (не обязательно последовательно), у 22,8% (N=55) – девять месяцев (не обязательно

последовательно), а у 33,2% (N=80) – гипокальциемия регистрировалась на протяжении всего первого года после ПТЭ.

Среди пациентов, у которых были доступны данные через 3, 6, 9 и 12 месяцев (N=241) в случае, если через три месяца после ПТЭ была отмечена гипокальциемия, вероятность того, что она сохранится через 6 месяцев, составила 77,8% (130 из 167 пациентов). Если гипокальциемия сохранялась и через три, и через 6 месяцев, вероятность ее сохранения через девять месяцев составила 77,7% (101 из 130 пациентов). В случае, если гипокальциемия была отмечена и через три, и через шесть, и через девять месяцев, вероятность ее сохранения через двенадцать месяцев составила 79,2%. Таким образом, при существующих руководящих принципах коррекции МКН-ХБП после ПТЭ при ВГПТ вероятность спонтанной нормализации уровня кальция крови в отдаленном послеоперационном периоде низка, что диктует необходимость дополнительного терапевтического вмешательства.

Вместе с тем, среди у пациентов, демонстрировавших нормальный уровень кальция через три месяца после ПТЭ, вероятность развития гипокальциемии в последующем постепенно снижалась. Так, если уровень общего кальция крови был в норме через три месяца, то вероятность развития гипокальциемии через шесть месяцев составила 41,9% (31 из 74 пациентов). Если общий кальций крови оставался нормальным и через три, и через 6 месяцев, то вероятность развития гипокальциемии через девять месяцев составила 37,2%. Если же общий кальций крови был в норме и через три, и через шесть, и через девять месяцев, то вероятность развития гипокальциемии через год составила 22,2% (6 из 27 пациентов).

Среди пациентов, у которых уровень общего кальция крови был в норме через три месяца и через год после ПТЭ, вероятность спорадического появления гипокальциемии через шесть или девять месяцев составляет 51,5% (22 из 43 пациентов).

3.2.3. Отдаленный период - тяжелая гипокальциемия

У 67,6% пациентов (N=163) в течение первого года после ПТЭ были отмечены эпизоды тяжелой гипокальциемии (общий кальций менее 1,9 ммоль/л). Из них у 19,5% пациентов (N=47) тяжелая гипокальциемия длилась на протяжении трех месяцев, у 20,7% (N=50) – шесть месяцев (не обязательно последовательно), у 13,7% (N=33) – девять месяцев (не обязательно последовательно), у 13,7% (N=33) – тяжелая гипокальциемия регистрировалась на протяжении всего первого года после ПТЭ.

Среди пациентов, у которых были доступны данные через 3, 6, 9 и 12 месяцев (N=241) в случае, если через три месяца после ПТЭ была отмечена тяжелая гипокальциемия, вероятность того, что она сохранится через 6 месяцев составила 61,5% (75 из 122 пациентов). Если тяжелая гипокальциемия сохранялась и через три, и через 6 месяцев, вероятность ее сохранения через девять месяцев составила 64% (48 из 75 пациентов). В случае, если тяжелая гипокальциемия была отмечена и через три, и через шесть, и через девять месяцев, вероятность ее сохранения через двенадцать месяцев составила 68,8% (33 из 48 пациентов).

Вместе с тем, среди у пациентов, не демонстрировавших тяжелой гипокальциемии (уровень общего кальция 1,9 ммоль/л и более) через три месяца после ПТЭ, вероятность её развития в последующем также постепенно снижалась. Так, если уровень общего кальция крови был 1,9 ммоль/л и более через три месяца, то вероятность развития тяжелой гипокальциемии через шесть месяцев составила 21% (25 из 119 пациентов). Если общий кальций крови был 1,9 ммоль/л и более и через три, и через 6 месяцев, то вероятность развития тяжелой гипокальциемии через девять месяцев составила 12,8% (12 из 94 пациентов). Если же общий кальций крови был 1,9 ммоль/л и более и через три, и через шесть, и через девять месяцев, то вероятность развития тяжелой гипокальциемии через год составила 4,9% (4 из 82 пациентов).

Среди пациентов, у которых уровень общего кальция крови был 1,9 ммоль/л и более через три месяца и через год после ПТЭ, вероятность спорадического

появления тяжелой гипокальциемии через шесть или девять месяцев составляет 22% (22 из 100 пациентов).

Как правило, в повседневной практике мы ожидаем, что восстановление уровня общего кальция произойдет у пациента примерно к году после перенесенной ПТЭ. В случае, если этого не происходит, в индивидуальном порядке рассматривается вопрос о повторном выполнении аутотрансплантации криоконсервированной ткани ОЩЖ. У пациентов с гипокальциемией через три месяца вероятность нормализации уровня кальция к первому году после ПТЭ составила 59% (72 из 122 пациентов), а ко второму году – 79,6% (74 из 93 пациентов).

Как следует из рисунка 3.4, тяжелая гипокальциемия нередко отмечается и в более отдаленные сроки послеоперационного периода – 24 месяца и больше. Вероятность выявления тяжелой гипокальциемии через 2, 3, 4, или 5 лет после ПТЭ в разовом анализе у случайно выбранного пациента составила 28,7% (71 из 247). Если через год после ПТЭ у пациентов отмечалась тяжелая гипокальциемия, то вероятность, что она сохранится через два года, составила 34,4% (21 из 61 пациентов). Если у пациента тяжелая гипокальциемия была отмечена через год, то вероятность нормализации уровня общего кальция крови через два года составила 65,6% (40 из 61 пациентов). Если уровень общего кальция крови был ниже нормы и через год, и через два года, то вероятность тяжелой гипокальциемии через три года составила 40% (4 из 10 пациентов).

Среди пациентов, у которых была отмечена тяжелая гипокальциемия через три месяца после ПТЭ, вероятность нормализации уровня общего кальция крови через пять лет составила 79,5% (31 из 39 пациентов). Если у пациента тяжелая гипокальциемия была отмечена через год, то вероятность нормализации уровня общего кальция крови через пять лет составила 60% (12 из 20 пациентов).

Через год медиана общего кальция крови пациентов составила 2,03 ммоль/л [Q1-Q3: 1,88; 2,25], от 1,53 до 3,27 ммоль/л; через два года – 2,12 ммоль/л [Q1-Q3: 1,97; 2,28], от 1,62 до 2,81 ммоль/л; через три года – 2,1 ммоль/л [Q1-Q3:1,92; 2,21], от 1,53 до 2,66 ммоль/л; через четыре года – 2,05 ммоль/л [Q1-Q3:1,95; 2,2], от 1,6

до 2,7 ммоль/л, через 5-6 лет (минимальные значения) – 2 ммоль/л [Q1-Q3:1,91; 2,14], от 1,56 до 2,6 ммоль/л – рисунок 3.5.

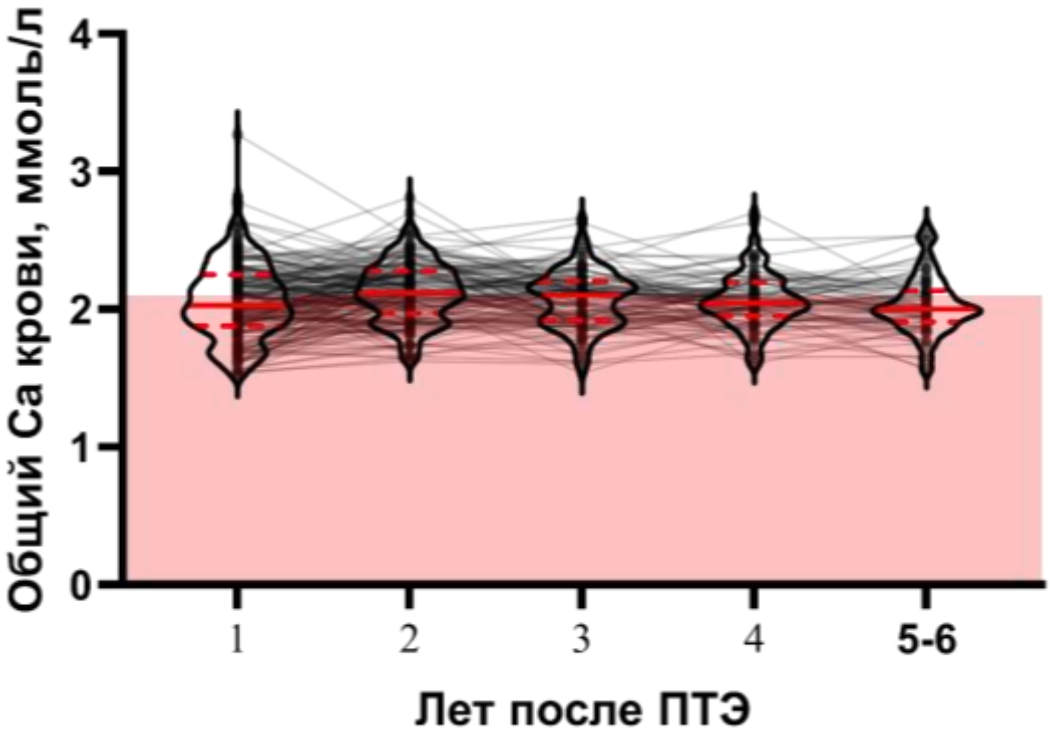

Рисунок 3.5. Динамика общего кальция в позднем послеоперационном периоде. Приведены медиана, первый и третий квартили. Форма фигур отражает распределение признака. Полупрозрачными линиями указаны индивидуальная изменчивость у субъектов в исследовании. Красная полупрозрачная область – значения концентрации кальция крови, соответствующие гипокальциемии.

Среди 62 пациентов, у которых были доступны данные об уровне общего кальция в позднем послеоперационном периоде на всех временных точках, только у одного пациента (1,6%) не были зафиксировано эпизодов гипокальциемии (общий кальций крови менее 2,1 ммоль/л). У 10 пациентов (16,1%) гипокальциемия была зафиксирована на одной временной точке, столько же – на двух, у 15 пациентов (24,2%) – на трех, у 17 (27,4%) – на трех, а у 9 пациентов (14,5%) – на всех временных точках.

3.3. Однофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

В качестве критерия гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде (как проявления синдрома голодной кости) мы использовали уровень ионизированного кальция крови на вторые и третьи сутки. Если хотя бы в один из этих дней уровень ионизированного кальция был менее 0,9 ммоль/л, фиксировали тяжелую гипокальциемию. Из 640 пациентов, у которых были доступны результаты анализов, тяжелая гипокальциемия была отмечена у 76,7% (N=491).

С целью выявления факторов риска мы сравнили количественные показатели у пациентов с тяжелой гипокальциемией и без неё – таблица 3.1.

Таблица 3.1. Количественные показатели у пациентов с тяжелой гипокальциемией и без тяжелой гипокальциемии. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия (N=491)	Нет гипокальциемии (N=149)	p-value
Возраст, лет	47 [38; 55]	52 [43; 60]	<0,0001
Возраст на момент начала ЗПТ, лет	39 [28; 48]	43 [32; 52]	0,0008
Общий стаж ЗПТ, месяцев	89 [50; 133]	94 [44; 143]	0,4568
Диализный стаж, месяцев	89 [50; 133]	94 [44; 143]	0,4895

Как следует из таблицы 3.1, только возраст на момент первой операции по поводу вторичного ГПТ и возраст на момент начала ЗПТ были статистически значимо связаны с фактом гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Разность медиан, оцененная по методу Hodges-Lehmann, для возраста на момент

первой ПТЭ составила 5 лет [95%ДИ 2; 7], а для возраста на момент начала ЗПТ – 4 года [95%ДИ 2; 7].

При этом связь послеоперационного уровня ионизированного кальция крови с возрастом на момент ПТЭ и возрастом на момент начала ЗПТ была умеренная – рисунок 3.6.

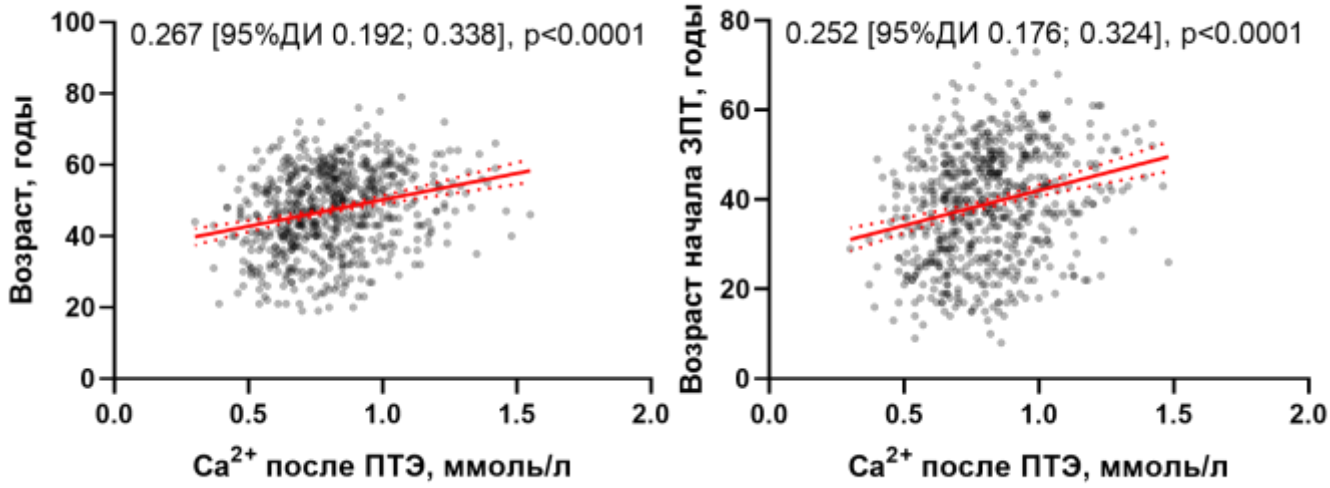

Рисунок 3.6. Корреляция уровня ионизированного кальция крови после ПТЭ с возрастом на момент ПТЭ (слева) и возрастом на момент начала ЗПТ (справа). На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Мы не выявили статистически значимой связи риска тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде с полом: мужчины / женщины RR=1,032 [95%ДИ 0,9455; 1,125], OR=0,514 [95%ДИ 0,15; 1,566], p=0,4393.

Риск развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде не зависел от модальности ЗПТ: гемодиализ / перитонеальный диализ RR=0,8858 [95%ДИ 0,7919; 1,151], OR=1,145 [95%ДИ 0,7872; 1,652], p=0,5088.

Факт успешной аллотрансплантации почки в прошлом также не был статистически значимо связан с риском тяжелой гипокальциемии: трансплантация была / трансплантации не было RR=0,8951 [95%ДИ 0,726; 1,041], OR=0,6621 [95%ДИ 0,364; 1,234], p=0,1923.

30,6% пациентов (172 из 559) на дооперационном этапе получали терапию цинакальцетом. Факт приема цинакальцета не был связан с риском тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде: пациенты, принимающие цинакальцет / пациенты, не принимающие цинакальцет RR=1,047 [95%ДИ 0,9462; 1,146], OR=1,229 [95%ДИ 0,8012; 1,886], p=0,3837.

Среди пациентов, получавших цинакальцет, 55,8% пациентов (N=96) принимали его в суточной дозе 30 мг, 33,1% (N=57) – 60 мг, 10,5% (N=18) – 90 мг, а 0,6% (N=1) – 120 мг. Мы объединили пациентов, получавших 90 мг и 120 мг цинакальцета в сутки. Частота развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, принимающих различные дозы цинакальцета, представлена на рисунке 3.7.

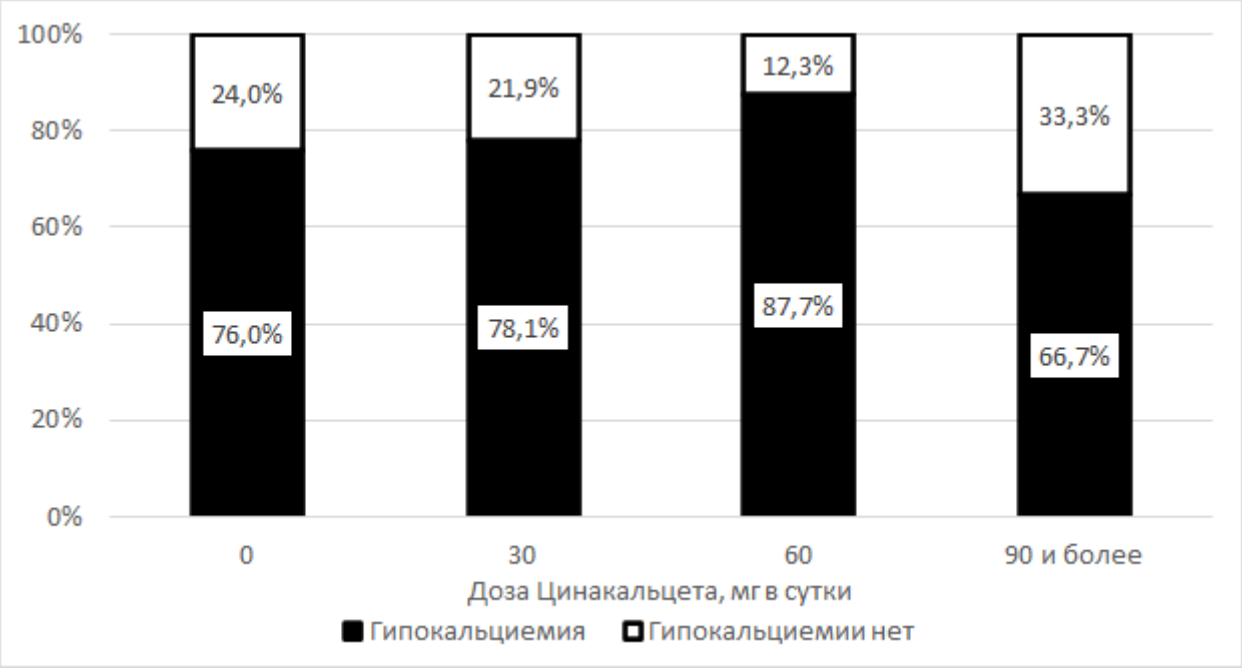

Рисунок 3.7. Частота развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, принимающих различные дозы цинакальцета до ПТЭ.

У пациентов, принимающих 90 мг и более цинакальцета в сутки, частота развития тяжелой гипокальциемии была несколько меньше, однако при сравнении частоты тяжелой гипокальциемии у пациентов, принимающих 30, 60 и 90 мг в неделю, мы не отметили статистически значимой связи (p=0,1038).

Связь тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и лабораторных показателей, отражающих состояние минерально-костного обмена, представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Связь тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и лабораторных показателей МКН-ХБП на дооперационном этапе. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия (N=491)	Нет гипокальциемии (N=149)	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	1,21 [1,12; 1,29]	1,275 [1,2; 1,35]	<0,0001
Общий Ca до операции, ммоль/л	2,46 [2,325; 2,59]	2,55 [2,36; 2,64]	0,0257
Фосфор до операции, ммоль/л	2,01 [1,635; 2,345]	2,06 [1,77; 2,34]	0,3475
ПТГ до операции, пмоль/л	142,4 [100; 212]	109 [84,35; 136,1]	<0,0001
Щелочная фосфатаза до операции, Ед/л	249,2 [157,1; 612,5]	129,5 [89,5; 117,4]	<0,0001
β-Cross laps, нг/мл	5,09 [3,645; 6]	4,595 [3,345; 5,615]	0,3488

Как следует из таблицы 3.2, пациентам, у которых в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ развилась тяжелая гипокальциемия, было свойственно иметь меньшие исходные уровни ионизированного кальция и общего

кальция, а также больший уровень ПТГ и щелочной фосфатазы. Разность медиан для этих показателей составила 0,07 ммоль/л [95%ДИ 0,04; 0,09], 0,06 ммоль/л [95%ДИ 0,01; 0,11], -33,4 пмоль/л [95%ДИ -44,7; -22,7], -119,9 Ед/л [95%ДИ -227,9; -73,6] соответственно.

ПТЭ приводила к закономерному снижению ПТГ, общего и ионизированного кальция и фосфора крови. ПТГ снизился с 130,9 пмоль/л [Q1-Q3: 95,65; 198] (от 33,9 пмоль/л до 1093 пмоль/л) до 2,8 пмоль/л [Q1-Q3: 1,085; 9,625] (от 0 до 258,7 пмоль/л), $p<0,0001$. Таким образом, медиана ΔПТГ крови (разности между значением до операции и минимальным в течение первых трех дней после ПТЭ) составила 122,4 пмоль/л [Q1-Q3: 87,5; 187,3] (от 9,2 пмоль/л до 1092 пмоль/л).

Нами не было выявлено статистически значимой корреляции уровней ионизированного кальция крови и ПТГ до ПТЭ – рисунок 3.8.

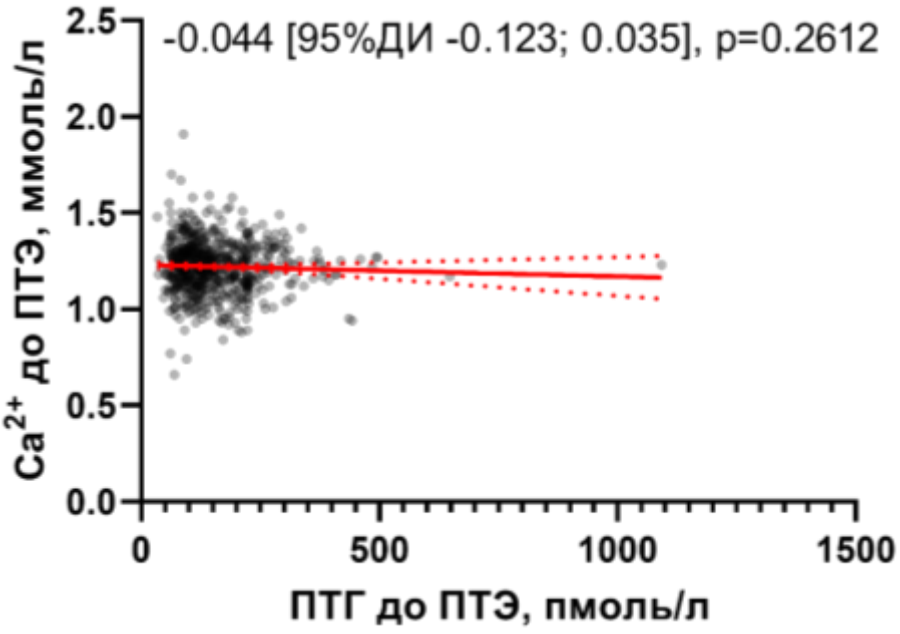

Рисунок 3.8. Корреляция абсолютного значения ПТГ и ионизированного кальция крови до ПТЭ. На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Медиана исходного значения общего кальция крови составила 2,485 ммоль/л [Q1-Q3: 2,35; 2,61] (от 1,83 ммоль/л до 3,29 ммоль/л), после ПТЭ – 1,725 ммоль/л [Q1-Q3: 1,52; 1,92] (от 0,68 ммоль/л до 2,69 ммоль/л), $p<0,0001$. Медиана Δ общего кальция крови составила 0,73 ммоль/л [Q1-Q3: 0,5625; 0,9575] (от -0,58 ммоль/л до 1,92 ммоль/л).

Медиана дооперационного уровня ионизированного кальция крови составила 1,23 ммоль/л [Q1-Q3: 1,14; 1,3] (от 0,66 ммоль/л до 1,91 ммоль/л), после ПТЭ – 0,8 ммоль/л [Q1-Q3: 0,6675; 0,94] (от 0,3 ммоль/л до 1,55 ммоль/л), $p<0,0001$. Медиана Δ ионизированного кальция крови составила 0,43 ммоль/л [Q1-Q3: 0,28; 0,55] (от -0,28 ммоль/л до 1,08 ммоль/л). Медиана относительного снижения уровня ПТГ в результате ПТЭ (определяемого нами как отношение разности исходной концентрации и концентрации после ПТЭ к исходной концентрации) составила 97,8% [Q1-Q3: 92,63; 99,1] (от 17% до 100%).

Медиана исходного значения неорганического фосфора крови составила 1,99 ммоль/л [Q1-Q3: 1,63; 2,3] (от 0,84 ммоль/л до 3,53 ммоль/л), после ПТЭ – 1,43 ммоль/л [Q1-Q3: 1,1; 1,77] (от 0,47 ммоль/л до 3,38 ммоль/л), $p<0,0001$. Медиана Δ неорганического фосфора крови составила 0,545 ммоль/л [Q1-Q3: 0,16; 0,8925] (от -1,28 ммоль/л до 1,84 ммоль/л).

Дооперационный уровень ПТГ (абсолютное значение) закономерно значительно коррелировал с уровнем щелочной фосфатазы. Статистически значимая связь с β-crossLaps при этом отсутствовала – рисунок 3.9.

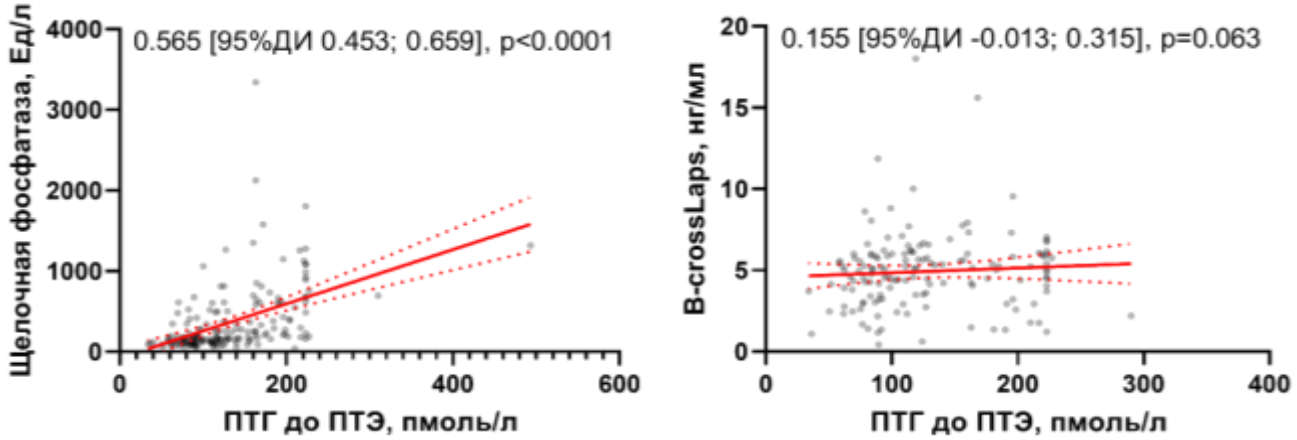

Рисунок 3.9. Корреляция абсолютного значения концентрации ПТГ до ПТЭ с уровнем щелочной фосфатазы (слева) и β-crossLaps (справа). На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Кроме этого, уровень β-crossLaps до ПТЭ умеренно коррелировал с уровнем щелочной фосфатазы, но не с уровнем ионизированного кальция крови – рисунок 3.10.

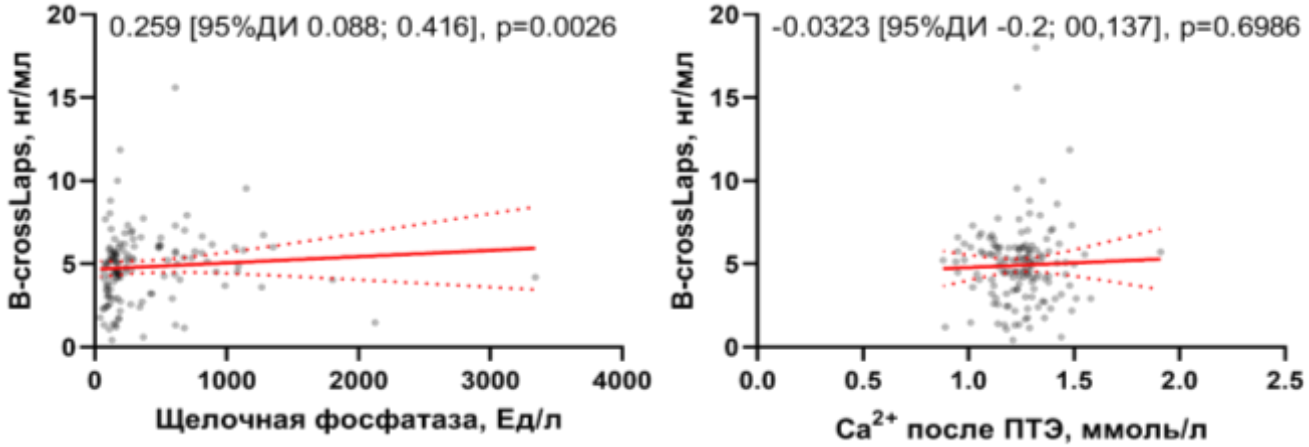

Рисунок 3.10. Корреляция β-crossLaps с дооперационным уровнем щелочной фосфатазы (слева) и ионизированного кальция крови после ПТЭ (справа). На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Основные лабораторные показатели минерального обмена в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ приведены нами в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Связь тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и лабораторных показателей минерального обмена после ПТЭ. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия (N=491)	Нет гипокальциемии (N=149)	p-value
Ca^{2+} после операции, ммоль/л	0,74 [0,64; 0,83]	0,985 [0,92; 1,078]	<0,0001
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	0,47 [0,34; 0,59]	0,25 [0,13; 0,405]	<0,0001
ПТГ после операции, пмоль/л	2,9 [1,2; 9,375]	2,6 [1; 9,05]	0,2553
ΔПТГ, пмоль/л	132,8 [92,8; 199,7]	93,4 [70,85; 131,6]	<0,0001
Степень снижения ПТГ в ходе операции, %	97,8 [93,3; 99]	97,6 [90,45; 99]	0,3749
Фосфор после операции, ммоль/л	1,425 [1,073; 1,738]	1,49 [1,193; 1,998]	0,0913

Как следует из таблицы 3.3, у пациентов, у которых на вторые или третьи сутки была выявлена тяжелая гипокальциемия, ионизированный кальций крови был меньше (разность медиан 0,245 [95%ДИ 0,25; 0,3]), что было обусловлено более выраженным снижением его концентрации – большим значением Δ Ca^{2+} (разность медиан -0,22 [95%ДИ -0,24; -0,17]), чем у пациентов с нормальным/субнормальным послеоперационным уровнем ионизированного кальция. У всех пациентов в результате ПТЭ было отмечено значительное снижение уровня ПТГ – мы не отметили статистически значимых различий по показателю относительного снижения уровня ПТГ. Несмотря на то, что

послеоперационный уровень ПТГ в группах не различался, у пациентов, демонстрировавших тяжелую гипокальциемию в раннем послеоперационном периоде, мы отметили более выраженное его снижение по сравнению с исходным уровнем – большее значение ΔПТГ (разность медиан -36,1 [95%ДИ -47,5; -25,7]).

Выраженность снижения ионизированного кальция крови после ПТЭ (разность между исходным и послеоперационным уровнем) умеренно коррелировала с выраженностью снижения ПТГ – рисунок 3.11 (слева). При этом выраженное снижение ПТГ с большей вероятностью можно ожидать у пациентов с высоким его уровнем до ПТЭ, о чем косвенно свидетельствовала умеренная прямая корреляция между этими показателями – рисунок 3.11 (справа).

Уровень ионизированного кальция крови после ПТЭ умеренно обратно коррелировал с выраженностью абсолютного снижения ПТГ (рисунок 3.12 слева) и слабо обратно коррелировал с выраженностью относительного снижения ПТГ (рисунок 3.12 слева).

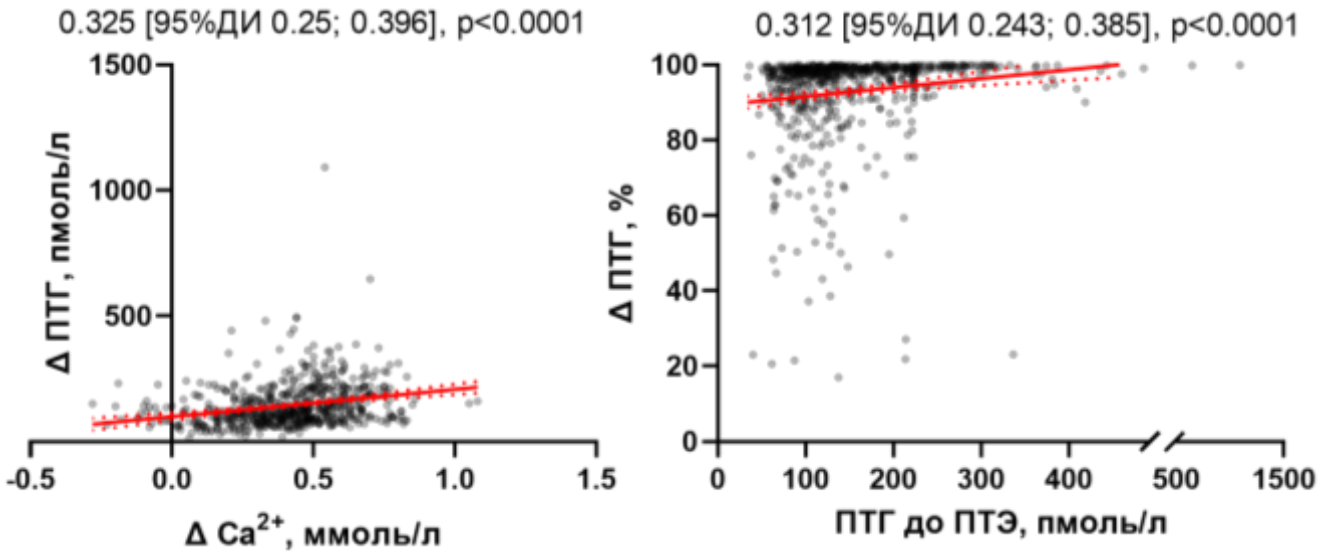

Рисунок 3.11. Корреляция ΔПТГ с ΔCa^{2+} (слева) и уровнем ПТГ до ПТЭ (справа) На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

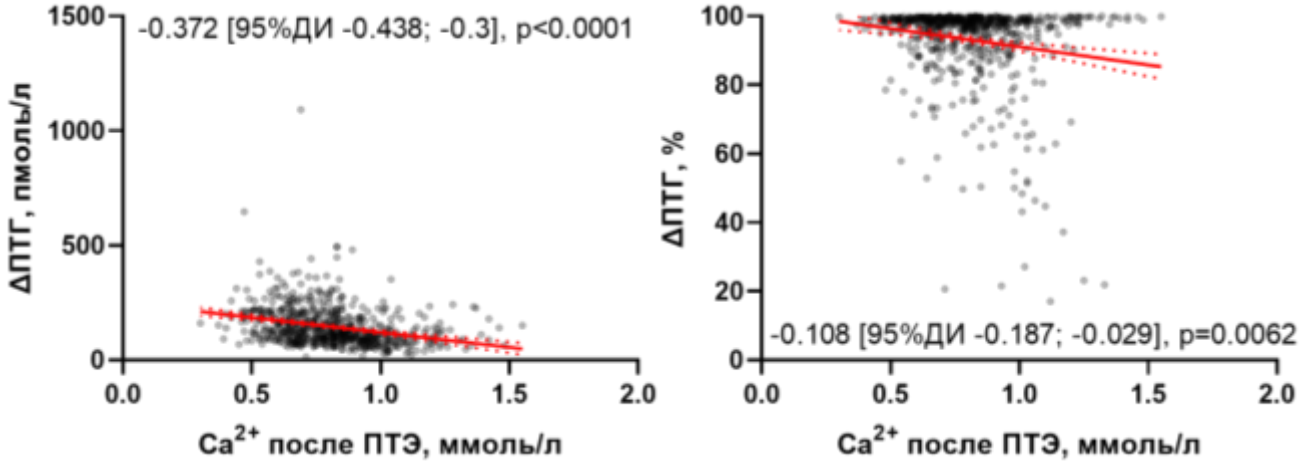

Рисунок 3.12. Корреляция Ca^{2+} после ПТЭ с Δ абсолютного снижения ПТГ (слева) и Δ относительного снижения ПТГ (справа). На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Мы выявили умеренную корреляцию послеоперационного уровня ионизированного кальция крови с уровнем ПТГ до ПТЭ и уровнем ионизированного кальция крови до ПТЭ – рисунок 3.13. Связь послеоперационного уровня ионизированного кальция крови и β-crossLaps была слабой и не достигла необходимого уровня статистической значимости. Вместе с тем, мы отметили выраженную отрицательную связь с дооперационным уровнем щелочной фосфатазы.

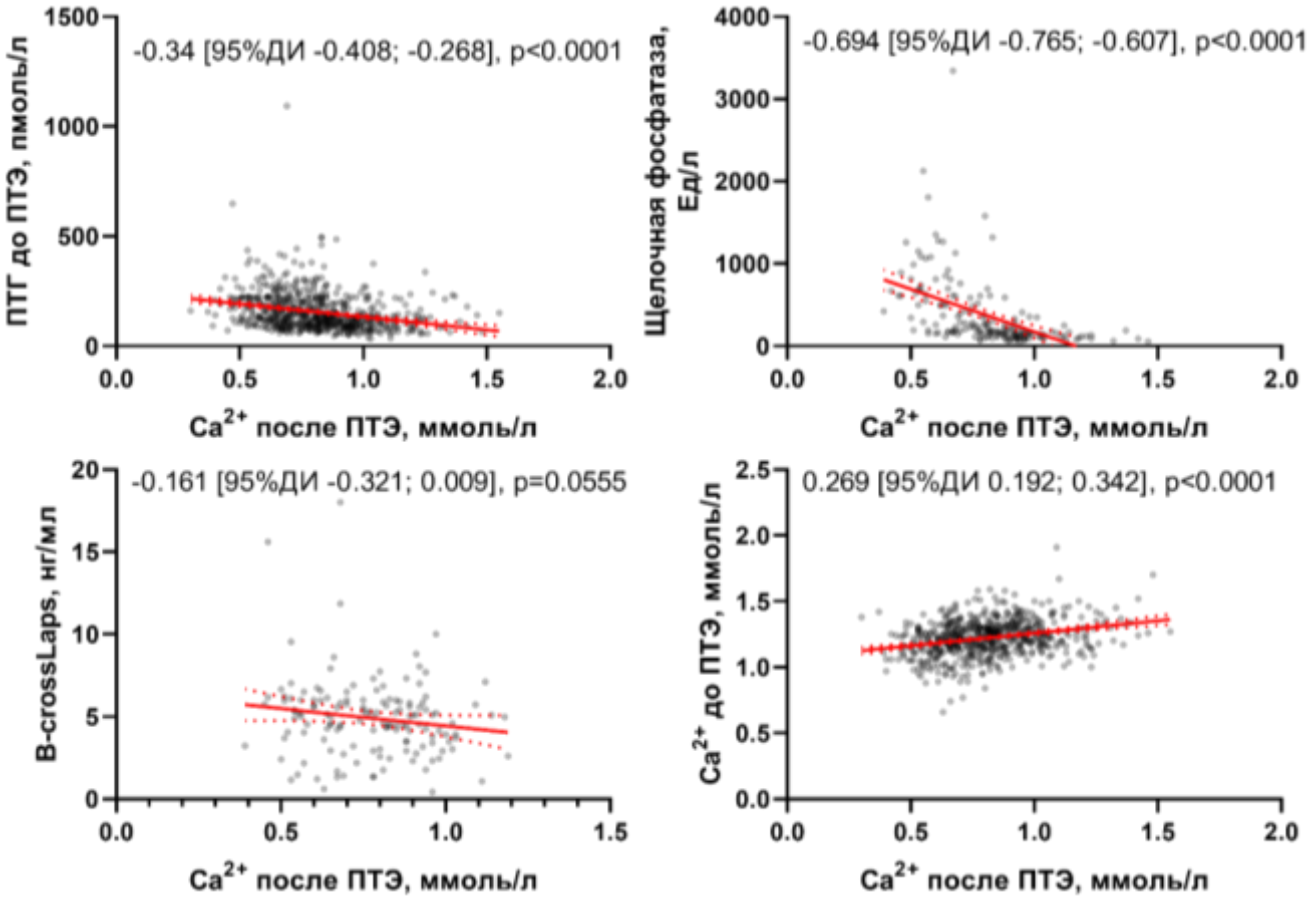

Рисунок 3.13. Корреляция ионизированного кальция крови после ПТЭ с предоперационными уровнями ПТГ (сверху слева), щелочной фосфатазы (сверху справа), β-crossLaps (внизу слева) и ионизированного кальция крови (внизу справа). На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Тип операции не был статистически значимо связан с риском развития тяжелой гипокальциемии: субтотальная / тотальная ПТЭ RR=1,047 [95%ДИ 0,9537; 1,14], OR=1,223 [95%ДИ 0,8225; 1,811], p=0,3702.

Все пациенты получали терапию пероральными препаратами кальция и витамина D (альфакальцидол, кальций-Д3 Никомед) в дозировках согласно локальному протоколу отделения эндокринной хирургии. Из 746 пациентов 53,2% (N=396) получали болюсные внутривенные инфузии 10% глюконата кальция. Показаниями к внутривенному введению кальция служили: развитие клинических

симптомов гипокальциемии у пациента (парестезии, судороги мышц, аритмии и пр.), а также непереносимость приема пероральных препаратов кальция и активного витамина D. Факт внутривенного введения глюконата кальция был положительно связан с риском развития тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ (RR=1,193 [95%ДИ 1,094; 1,309], OR=2,135 [95%ДИ 1,465; 3,112], p<0,0001), что в целом ожидаемо: пациенты с тяжелой гипокальциемией требовали более агрессивной терапии. Это также хорошо видно по рисунку 3.14.

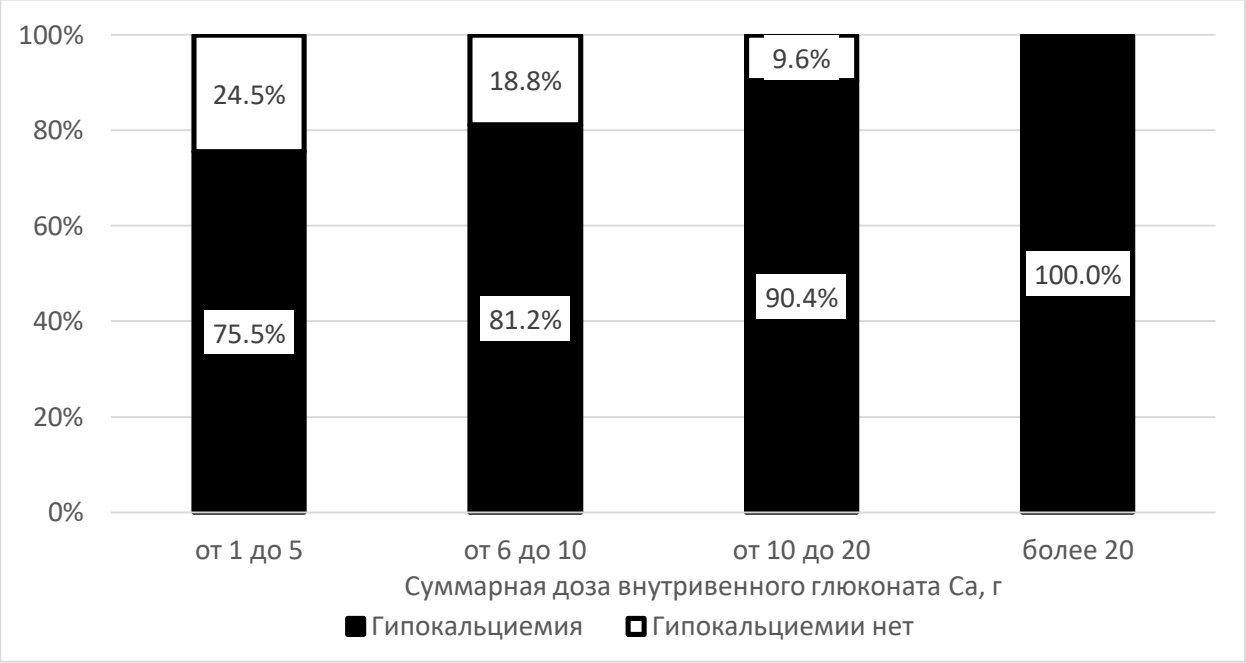

Рисунок 3.14. Частота развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, получивших различные дозы глюконата кальция внутривенно.

Тяжелая гипокальциемия чаще была отмечена у пациентов, получивших большие дозы внутривенного глюконата кальция (p=0,0003).

Медиана суммарной дозы внутривенного глюконата кальция у пациентов с тяжелой гипокальциемией на вторые или вторые сутки после ПТЭ составила 7 г [Q1-Q3: 4; 16], от 1 г до 121 г, а среди пациентов с нормальным / субкомпенсированным уровнем кальция в указанные сроки – 4 г [Q1-Q3: 3; 7], от 1 г до 17 г, p<0,0001. Таким образом, пациенты с тяжелой гипокальциемией получили

большую дозу внутривенного кальция, разность медиан составила 3 г [95%ДИ 1; 4].

Среди пациентов, у которых на вторые или третьи сутки была отмечена гипокальциемия, 40,3% (114 из 283) получили от 1 г до 5 г внутривенного глюконата кальция за период госпитализации, 24,4% (69 из 283) – от 6 г до 10 г, 16,6% (47 из 283) – от 11 г до 20 г, 18,7% (53 из 283) – более 20 г. Среди пациентов, у которых на вторые и третьи сутки уровень ионизированного кальция крови был в норме либо легко снижен, 63,8% (37 из 58) получили от 1 г до 5 г внутривенного глюконата кальция, 27,6% (16 из 58) – от 6 г до 10 г, 8,6% (5 из 58) – от 11 г до 17 г.

Факт снижения уровня ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л на вторые или третьи сутки после ПТЭ связан со статистически значимым увеличением потребности во внутривенном введении глюконата кальция, причем значительно возрастает риск в необходимости использования больших суммарных доз: использование внутривенной кальциевой поддержки / без внутривенного кальция RR=1,481 [95%ДИ 1,208; 1,854], OR= 2,135 [95%ДИ 1,465; 3,112], p<0,0001; потребность в более чем 5 г суммарной дозы / потребность 5 г и менее RR=1,649 [95%ДИ 1,196; 2,41], OR= 2,612 [95%ДИ 1,434; 4,646], p=0,0013; потребность в более чем 10 г суммарной дозы / потребность 10 г и менее RR=4,099 [95%ДИ 1,863; 9,575], OR=5,792 [95%ДИ 2,288; 13,78], p<0,0001. Таким образом, пациенты, страдающие тяжелой гипокальциемией после ПТЭ, вероятнее всего потребуют больших доз внутривенного кальция.

Из 325 пациентов, у которых уровень ионизированного кальция крови был измерен ежедневно в течение четырех дней после ПТЭ, у 44,6% (N=145) тяжелая гипокальциемия была отмечена в течение всех четырех дней несмотря на проводимую коррекцию как энтеральными, так и внутривенными препаратами кальция. Когда мы оценили распространенность тяжелой гипокальциемии в течение всех четырех дней среди пациентов, у которых она была отмечена хотя бы единожды, мы получили значение равное 55,8% (145 из 260 пациентов). Это оказалось неожиданно много и побудило нас к более детальному анализу. В

попытке выявить факторы, предрасполагающие к более длительному стационарному лечению, мы сравнили количественные показатели у пациентов, у которых наблюдалась тяжелая гипокальциемия в течении 4 дней, и тех пациентов, у которых тяжелую гипокальциемию удалось частично компенсировать, и длительность ее персистенции составила менее четырех дней.

Факторы риска продолжительной персистенции (все четыре дня) тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде в целом были схожи с факторами риска появления тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде как таковой. В частности, с продолжительной персистенцией тяжелой гипокальциемии были статистически значимо связаны те же количественные показатели на момент ПТЭ – таблица 3.4.

Таблица 3.4. Количественные показатели у пациентов с тяжелой гипокальциемией в течение 4 дней и тяжелой гипокальциемией, сохраняющейся менее 4 дней. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия 4 дня (N=145)	Гипокальциемия менее 4 дней (N=115)	p-value
Возраст, лет	44 [35,5; 53]	51 [42; 58]	0,0012
Возраст на момент начала ЗПТ, лет	38 [26; 44,5]	43 [32; 50,75]	0,0012
Общий стаж ЗПТ, месяцев	92 [56,5; 134,5]	82,5 [42,5; 139,3]	0,4547
Диализный стаж, месяцев	92,5 [56,25; 134,8]	82 [42; 141]	0,4086

Возраст на момент первой операции по поводу ВГПТ и возраст на момент начала ЗПТ были статистически значимо связаны с продолжительной персистенцией тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

Разность медиан для возраста на момент первой ПТЭ составила 5 лет [95%ДИ 2; 8], и для возраста на момент начала ЗПТ – 5 лет [95%ДИ 2; 8].

Статистически значимая связь риска продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде с полом отсутствовала: мужчины / женщины: RR=1,028 [95%ДИ 0,8231; 1,281], OR=1,065 [95%ДИ 0,6405; 1,721], p=0,8997.

Риск продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде не зависел на модальности ЗПТ: гемодиализ / перитонеальный диализ RR=1 [95%ДИ 0,6677; 2,098], OR=1 [95%ДИ 0,301; 3,42], p>0,9999.

Факт успешной аллотрансплантации почки в прошлом также не был статистически значимо связан с риском продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии: трансплантация была / трансплантации не было RR=1,07 [95%ДИ 0,6908; 1,444], OR=1,171 [95%ДИ 0,4638; 2,8], p=0,8231.

33% пациентов (75 из 227), у которых уровень ионизированного кальция крови был измерен в течение всех четырех дней послеоперационного периода, на дооперационном этапе получали терапию цинакальцетом. Факт приема цинакальцета не был связан с риском продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде: пациенты, принимающие цинакальцет / пациенты, не принимающие цинакальцет RR=1,176 [95%ДИ 0,924; 1,469], OR=1,471 [95%ДИ 0,832; 2,585], p=0,2019.

Среди пациентов, получавших цинакальцет, 52,6% пациентов (N=40) получали препарат в дозе 30 мг в сутки, 35,5% (N=27) – в дозе 60 мг в сутки, 10,5% (N=8) – 90 мг в сутки, а 1,3% (N=1) – 120 мг в сутки. Мы объединили пациентов, получавших 90 мг и 120 мг в неделю. Частота развития продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, принимающих различные дозы цинакальцета, представлена на рисунке 3.15.

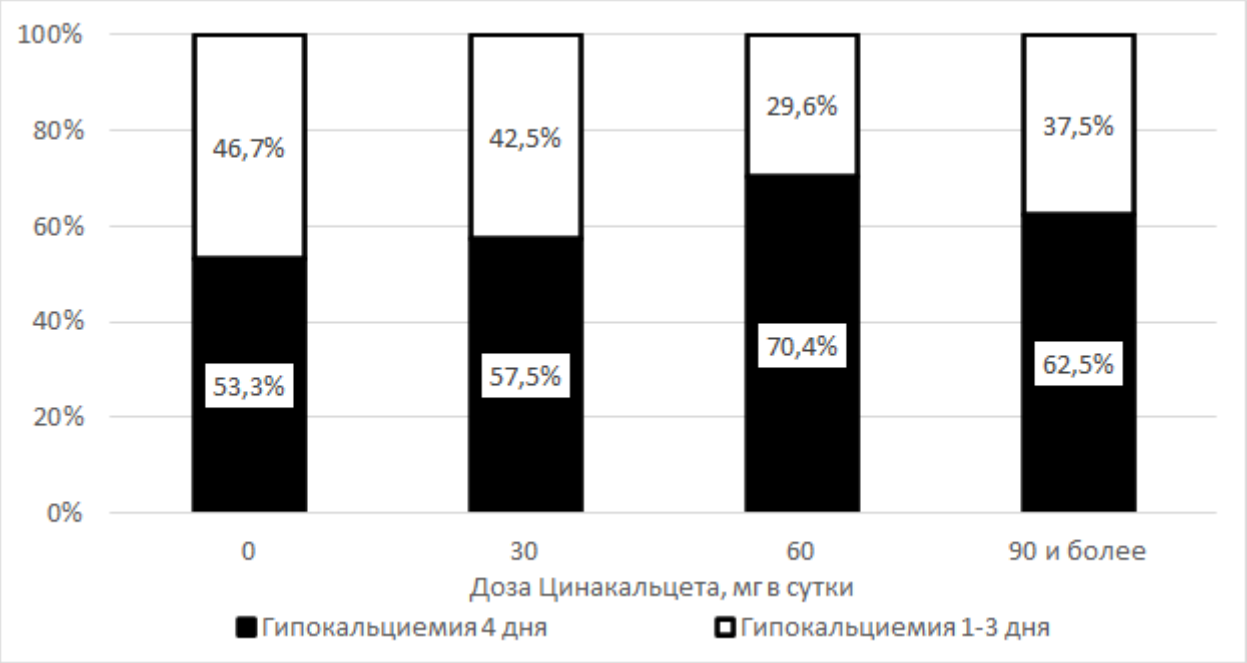

Рисунок 3.15. Частота развития продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде среди пациентов, принимающих различные дозы цинакальцета до ПТЭ (среди пациентов, у которых была отмечена тяжелая гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде).

При сравнении частоты продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии у пациентов, принимающих 30, 60 и 90 мг цинакальцета в сутки, мы не отметили статистически значимой связи (p=0,4102).

Связь продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и лабораторных показателей минерального обмена представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5. Связь тяжелой гипокальциемии в течение 4 дней в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и лабораторных показателей минерального обмена на дооперационном этапе. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия 4 дня (N=145)	Гипокальциемии менее 4 дней (N=115)	p-value

Ca^{2+} до операции, ммоль/л	1,19 [1,1; 1,27]	1,26 [1,18; 1,31]	<0,0001
Общий Ca до операции, ммоль/л	2,41 [2,28; 2,55]	2,545 [2,43; 2,618]	<0,0001
Фосфор до операции, ммоль/л	2 [1,598; 2,418]	2,07 [1,69; 2,27]	0,9345
ПТГ до операции, пмоль/л	180,5 [122,5; 223]	128 [92,25; 193,9]	<0,0001
Щелочная фосфатаза до операции, Ед/л	671,8 [367; 1044]	180,1 [119,5; 241,5]	<0,0001
β-Cross laps, нг/мл	5,375 [4,138; 6,15]	5,24 [4,1; 5,995]	0,8121

Пациентам, у которых в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ наблюдалась продолжительная персистенция тяжелой гипокальциемии, было свойственно иметь меньшие уровни ионизированного кальция и общего кальция, а также больший уровень ПТГ и щелочной фосфатазы. Разность медиан для этих показателей составила 0,07 ммоль/л [95%ДИ 0,03; 0,09], 0,12 ммоль/л [95%ДИ 0,06; 0,17], -39 пмоль/л [95%ДИ -58,3; -21,7], -456,3 Ед/л [95%ДИ -579,4; -308,4] соответственно.

Основные лабораторные показатели МКН-ХБП в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ приведены нами в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Связь тяжелой гипокальциемии в течение 4 дней в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и лабораторных показателей минерального обмена после ПТЭ. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия 4 дня (N=145)	Гипокальциемии менее 4 дней (N=115)	p-value

Ca^{2+} после операции, ммоль/л	0,63 [0,545; 0,69]	0,81 [0,75; 0,85]	<0,0001
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	0,56 [0,47; 0,67]	0,44 [0,3625; 0,5375]	<0,0001
ПТГ после операции, пмоль/л	2,8 [1,2; 8,875]	2,4 [1,2; 7,6]	0,4070
ΔПТГ, пмоль/л	170,1 [113,8; 219,4]	122,3 [89; 182]	<0,0001
Степень снижения ПТГ в ходе операции, %	98,4 [95; 99,1]	97,9 [93,9; 99]	0,446
Фосфор после операции, ммоль/л	1,42 [0,97; 1,73]	1,34 [1,2; 1,715]	0,3375

У пациентов с продолжительно персистирующей тяжелой гипокальциемией ионизированный кальций крови был меньше (разность медиан 0,18 ммоль/л [95%ДИ 0,16; 0,2]), что было обусловлено более выраженным снижением его концентрации – большим значением Δ Ca^{2+} (разность медиан -0,11 ммоль/л [95%ДИ -0,15; -0,08]), чем у пациентов, у которых длительность тяжелой гипокальциемии составила менее четырех дней. У пациентов с продолжительно персистирующей тяжелой гипокальциемией в раннем послеоперационном периоде мы отметили более выраженное снижение ПТГ по сравнению с исходным уровнем – большее значение ΔПТГ (разность медиан -36,1 пмоль/л [95%ДИ -54,8; -18,3]).

Тип операции не был статистически значимо связан с риском продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии: субтотальная / тотальная ПТЭ RR=1,155 [95%ДИ 0,9138; 1,429], OR=1,4 [95%ДИ 0,8078; 2,411], p=0,2274.

Из 260 пациентов 60,8% (N=158) получали болюсные внутривенные инфузии 10% глюконата кальция по показаниям (наличие симптомов гипокальциемии и/или непереносимость пероральной терапии). Факт внутривенного введения глюконата кальция был положительно связан с риском развития продолжительной персистенции тяжелой гипокальциемии (RR=1,403 [95%ДИ 1,108; 1,815],

OR=2,079 [95%ДИ 1,272; 3,452], p=0,0051), что ожидаемо: пациенты с тяжелой гипокальциемией требовали более агрессивной терапии.

Тяжелая гипокальциемия чаще была отмечена у пациентов, получивших большие дозы внутривенного глюконата кальция (p=0,0004) – рисунок 3.16.

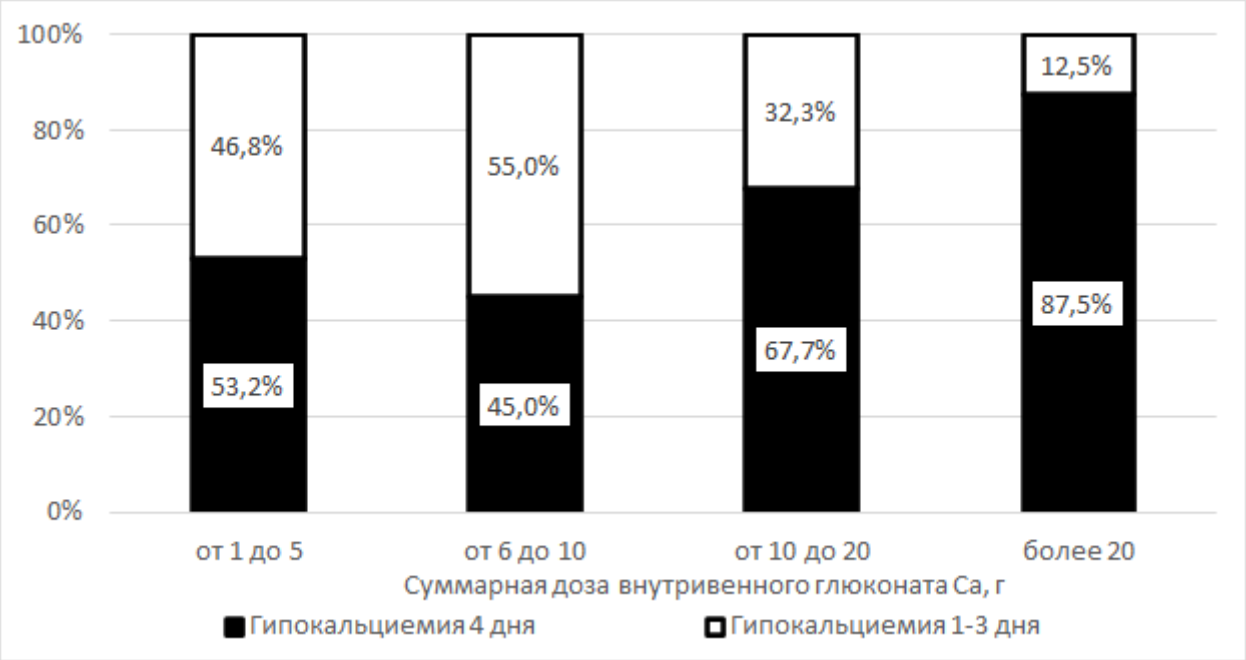

Рисунок 3.16. Частота продолжительно персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, получивших различные дозы внутривенного глюконата кальция.

Медиана суммарной дозы внутривенного глюконата кальция у пациентов со стойко персистирующей тяжелой гипокальциемией в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ составила 14 г [Q1-Q3: 5; 27] (от 1 г до 70 г), а среди пациентов с тяжелой гипокальциемией, наблюдаемой в течение 1-3 дней, – 7 г [Q1-Q3: 4; 11] (от 2 г до 61 г), p=0,0013. Таким образом, пациенты со стойкой тяжелой гипокальциемией получили большую дозу внутривенного кальция, разность медиан составила 5 г [95%ДИ 2; 9].

Среди пациентов со стойко персистирующей тяжелой гипокальциемией 25,3% (25 из 99) получили от 1 г до 5 г внутривенного глюконата кальция, 18,2% (18 из 99) – от 6 г до 10 г, 21,2% (21 из 99) – от 11 г до 20 г, 35,4% (35 из 99) – более

20 г. Среди пациентов с тяжелой гипокальциемией 1-3 дня 37,3% (22 из 59) получили от 1 г до 5 г внутривенного глюконата кальция, 37,3% (22 из 59) – от 6 г до 10 г, 16,9% (10 из 59) – от 11 г до 17 г, 8,5% (5 из 59) – более 20 г.

Факт уровня ионизированного кальция крови ниже порогового значения в 0,9 ммоль/л в течение четырех дней послеоперационного периода после ПТЭ был связан со статистически значимым увеличением потребности во внутривенном введении глюконата кальция, причем значительно возрастает риск в необходимости использования больших суммарных доз: использование внутривенной кальциевой поддержки / без внутривенного кальция RR=1,342 [95%ДИ 1,095; 1,672], OR=2,079 [95%ДИ 1,272; 3,452], p=0,0051; потребность в более чем 5 г суммарной дозы / потребность 5 г и менее RR=1,192 [95%ДИ 0,9631; 1,529], OR=1,76 [95%ДИ 0,8704; 3,537], p=0,1496; потребность в более чем 10 г суммарной дозы / потребность 10 г и менее RR=2,225 [95%ДИ 1,433; 3,622], OR=3,82 [95%ДИ 1,844; 7,840], p=0,0001, потребность в более чем 20 г суммарной дозы / потребность 20 г и менее RR=4,172 [95%ДИ 1,835; 9,971], OR=5,906 [95%ДИ 2,142; 14,59], p=0,0001.

Таким образом, ни один из проанализированных нами категориальных предикторов (пол, модальность ЗПТ, факт успешной аллотрансплантации почки в прошлом, факт приема цинакальцета, доза цинакальцета, тип операции), кроме факта внутривенного введения глюконата кальция, не был статистически значимо связан с риском развития тяжелой гипокальциемии (определяемой как уровень ионизированного кальция крови на 2 или 3 сутки после ПТЭ менее 0,9 ммоль/л) как и с риском продолжительно персистирующей тяжелой гипокальциемии (определяемой как уровень ионизированного кальция крови в течение всех четырех дней после ПТЭ менее 0,9 ммоль/л). В то же время, для некоторых количественных показателей эта связь была выявлена. Мы оценили скрининговую эффективность этих показателей на дооперационном этапе (рисунок 3.17) и после ПТЭ (рисунок 3.18) для выявления пациентов с повышенным риском тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки.

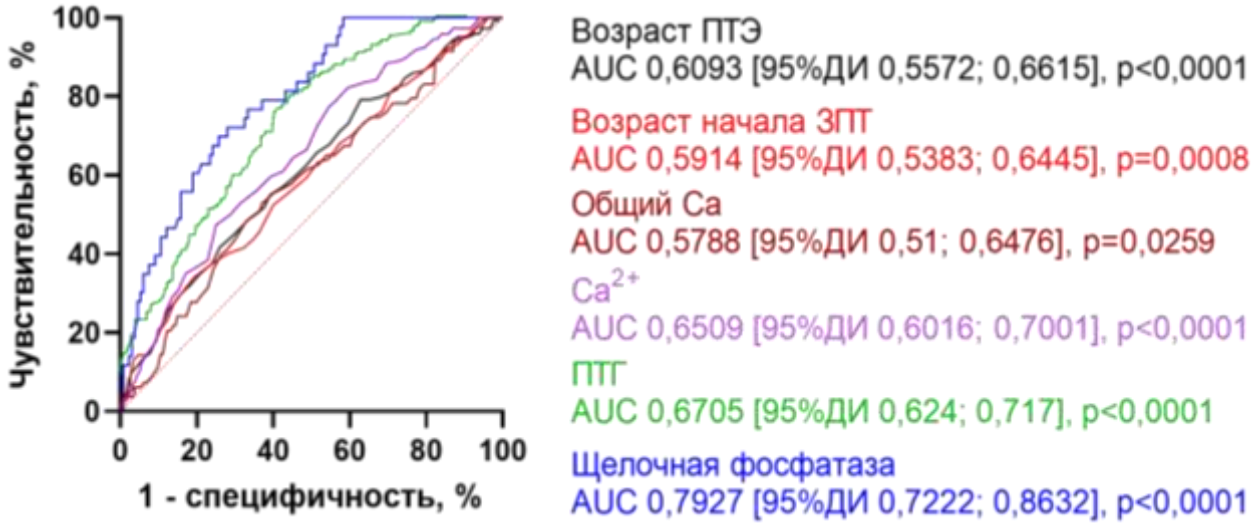

Рисунок 3.17. Скрининговая эффективность количественных показателей на дооперационном этапе для развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

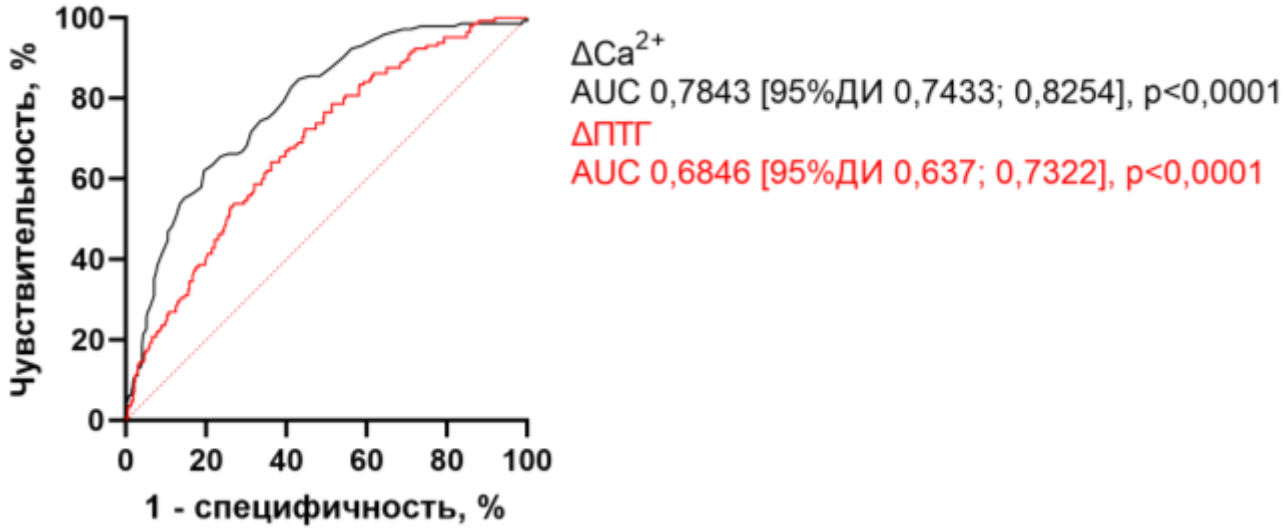

Рисунок 3.18. Скрининговая эффективность разности ионизированного кальция крови и ПТГ на дооперационном этапе и после ПТЭ для развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

С практической точки зрения важно определить пороговые значения количественных показателей. С этой целью мы применили ROC-анализ. В качестве оптимального порогового значения количественных признаков, обеспечивающих наилучшую дискриминационную способность («cut-off»), выбирали значение с максимальным индексом Юдена. Полученные оценки представлены в таблице 3.8. и таблице 3.9.

Таблица 3.7. Скрининговая информативность различных количественных показателей до ПТЭ. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Возраст, лет	≤42 [≤38; ≤50]	0,367 [0,325; 0,41]	0,791 [0,718; 0,848]	1,175 [1,08; 1,273]	2,186 [1,414; 3,385]	<0,0001
Возраст начала ЗПТ, лет	≤49 [≤33; ≤57]	0,807 [0,77; 0,84]	0,343 [0,27; 0,423]	1,232 [1,097; 1,415]	2,183 [1,457; 3,277]	0,0008
Общий Ca, ммоль/л	≤2,53 [≤2,3; ≤2,67]	0,6276 [0,5751; 0,6772]	0,5301 [0,4238; 0,6338]	1,139 [1,033; 1,271]	1,901 [1,168; 3,067]	0,0123
Ca^{2+}, ммоль/л	≤1,19 [≤1,16; ≤1,28]	0,456 [0,412; 0,502]	0,779 [0,705; 0,839]	1,256 [1,155; 1,368]	2,961 [1,927; 4,535]	<0,0001
ПТГ, пмоль/л	>140,3 [>132,8; >185,2]	0,51 [0,466; 0,555]	0,777 [0,703; 0,837]	1,31 [1,206; 1,430]	3,632 [2,392; 5,498]	<0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	>165,6 [>114,3; >356]	0,72 [0,638; 0,789]	0,721 [0,573; 0,833]	1,632 [1,329; 2,097]	6,633 [3,055; 14,45]	<0,0001

Таблица 3.8. Скрининговая информативность разности уровней ионизированного кальция крови и ПТГ до операции и после ПТЭ. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	>0,31 [>0,23; >0,43]	0,806 [0,767; 0,839]	0,621 [0,54; 0,696]	1,736 [1,51; 2,034]	6,779 [4,524; 10,09]	<0,0001
ΔПТГ, пмоль/л	>111 [>90,91; >136,1]	0,638 [0,594; 0,68]	0,641 [0,561; 0,715]	1,315 [1,197; 1,459]	3,151 [2,153; 4,633]	<0,0001

Все количественные показатели, приведенные в таблицах 3.7 и 3.8, были статистически значимо связаны с риском развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ (на вторые или третьи сутки). Максимальные значения индекса Юдена составили 0,16 [95%ДИ 0,061; 0,206] для возраста на момент ПТЭ, 0,147 [95%ДИ 0,074; 0,212] для возраста начала ЗПТ, 0,1577 [95%ДИ 0,075; 0,25] для уровня общего кальция до ПТЭ, 0,234 [95%ДИ 0,146; 0,282] для уровня ионизированного кальция до ПТЭ, 0,289 [95%ДИ 0,19; 0,352] для уровня ПТГ до операции, 0,4416 [95%ДИ 0,311; 0,515] для щелочной фосфатазы до ПТЭ, а также 0,4216 [95%ДИ 0,343; 0,4747] для разности уровней ионизированного кальция крови до и после ПТЭ и 0,2831 [95%ДИ 0,203; 0,341] для разности уровней ПТГ до и после ПТЭ.

Помимо представленных в таблицах 3.7 и 3.8 оценок, мы оценили прогностическую ценность значения количественных показателей больше и меньше порогового. Так, прогностической значимостью положительного значения теста (PPV – positive predictive value) является вероятность развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ при

положительном значении признака, а прогностической значимостью отрицательного значения теста (NPV – negative predictive value) – вероятность нормального или субнормального уровня ионизированного кальция в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ при отрицательном значении признака. Для возраста на момент ПТЭ PPV составило 0,8524 [95%ДИ 0,7981; 0,894], а – NPV 0,2746 [95%ДИ 0,2344; 0,3189], для возраста на момент начала ЗПТ – PPV 0,8041 [95%ДИ 0,7666; 0,8368], а NPV 0,3472 [95%ДИ 0,2743; 0,428]; для уровня общего кальция крови до ПТЭ – PPV 0,8458 [95%ДИ 0,7962; 0,8851], а NPV 0,2573 [95%ДИ 0,1976; 0,3277]; для уровня ионизированного кальция крови до ПТЭ – PPV 0,8694 [95%ДИ 0,8214; 0,9059], а NPV 0,3079 [95%ДИ 0,2629; 0,3569]; для уровня ПТГ до ПТЭ PPV 0,8821 [95%ДИ 0,8391; 0,9148], а NPV 0,3267 [95%ДИ 0,2798; 0,3773]; для щелочной фосфатазы – PPV 0,8879 [95%ДИ 0,8141; 0,9347], а NPV 0,4559 [95%ДИ 0,3430; 0,5734], для разности уровня ионизированного кальция крови до и после ПТЭ – PPV 0,8727 [95%ДИ 0,8379; 0,9009], а NPV 0,4972 [95%ДИ 0,4252; 0,5694]; для разности уровня ПТГ до и после ПТЭ – PPV 0,8535 [95%ДИ 0,813; 0,8865], а NPV 0,3509 [95%ДИ 0,296; 0,4102].

Несмотря вы выявленную формальную статистическую значимость нескольких количественных предикторов, только значение щелочной фосфатазы до ПТЭ обладало приемлемой скрининговой эффективностью (AUC-ROC=0,7927 [95%ДИ 0,7222; 0,8632]), а большие значения этого показателя (>165,6 [>114,3; >356] Ед/л) были сопряжены со значительным риском развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде (RR=6,633 [95%ДИ 3,055; 14,45]).

Мы также проанализировали скрининговую эффективность количественных показателей на дооперационном этапе (рисунок 3.19) и после ПТЭ (рисунок 3.20) для другой конечной точки – персистенции гипокальциемии в течение всех четырех суток после ПТЭ.

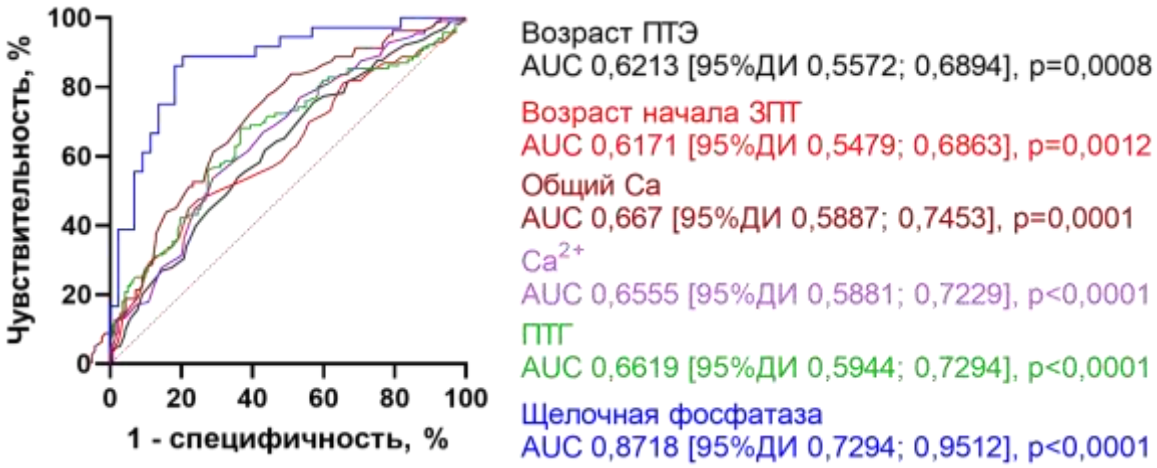

Рисунок 3.19. Скрининговая эффективность количественных показателей на дооперационном этапе развития для стойко персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

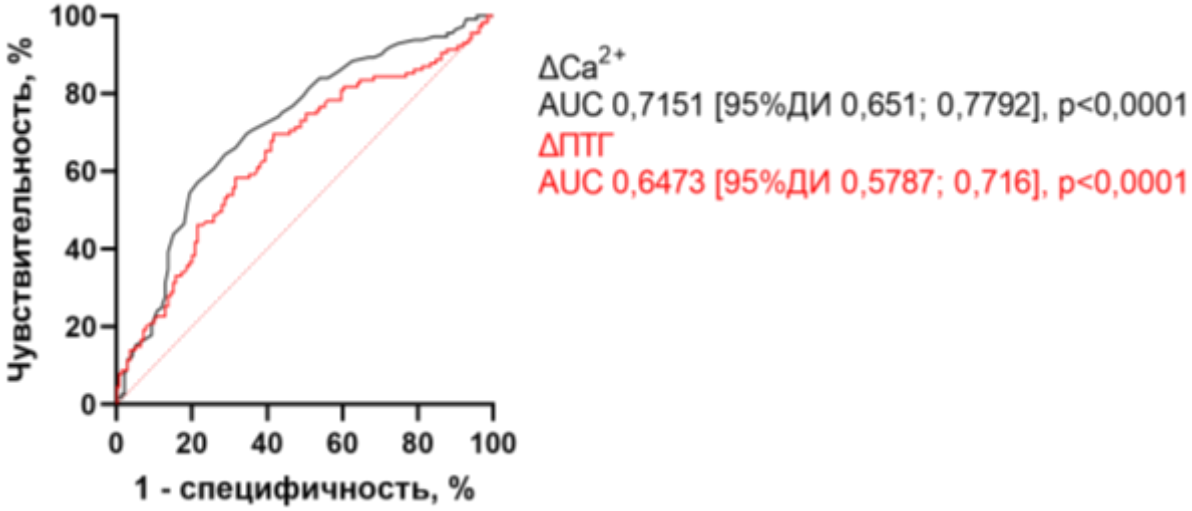

Рисунок 3.20. Скрининговая эффективность разности ионизированного кальция крови и ПТГ на дооперационном этапе и после ПТЭ для стойко персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

Полученные оценки для ROC-анализа на рисунках 3.19 и 3.20 представлены в таблице 3.9. и таблице 3.10.

Таблица 3.9. Скрининговая информативность различных количественных показателей до ПТЭ для стойко персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Возраст, лет	≤41 [≤31; ≤48]	0,4276 [0,35; 0,509]	0,7565 [0,6706; 0,8258]	1,411 [1,14; 1,734]	2,321 [1,348; 3,903]	0,0025
Возраст начала ЗПТ, лет	≤45 [≤43; ≤54]	0,7793 [0,7051; 0,8391]	0,4483 [0,3609; 0,539]	1,676 [1,272; 2,285]	2,869 [1,66; 4,951]	0,0001
Общий Ca, ммоль/л	≤2,41 [≤2,31; ≤2,53]	0,5048 [0,4107; 0,5985]	0,7750 [0,6721; 0,8527]	1,637 [1,284; 2,095]	3,511 [1,799; 6,773]	0,0001
Ca^{2+}, ммоль/л	≤1,25 [≤1,21; ≤1,36]	0,7174 [0,6372; 0,7858]	0,5357 [0,4437; 0,6254]	1,664 [1,287; 2,208]	2,929 [1,733; 4,907]	<0,0001
ПТГ, пмоль/л	>155,9 [>132; >213]	0,6338 [0,552; 0,7085]	0,681 [0,5916; 0,7589]	1,785 [1,417; 2,285]	3,695 [2,222; 6,144]	<0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	>289,3 [>283; >645,4]	0,7955 [0,6550; 0,8885]	0,8889 [0,7469; 0,9559]	4,088 [2,406; 7,534]	31,11 [8,207; 92,58]	<0,0001

Таблица 3.10. Скрининговая информативность разности уровней ионизированного кальция крови и ПТГ до операции и после ПТЭ для стойко персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	>0,46 [>0,42; >0,5]	0,7842 [0,7086; 0,8444]	0,5714 [0,4789; 0,6592]	2,175 [1,62; 3,017]	4,844 [2,748; 8,29]	<0,0001
ΔПТГ, пмоль/л	>153,5 [>130,1; >212,4]	0,5827 [0,4996; 0,6614]	0,6957 [0,6064; 0,7723]	1,661 [1,326; 2,103]	3,192 [1,911; 5,335]	<0,0001

Все количественные показатели, приведенные в таблицах 3.9 и 3.10, были статистически значимо связаны с риском продолжительно персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ (все 4 дня). Максимальные значения индекса Юдена составили 0,1841 [95%ДИ 0,07316; 0,2516] для возраста на момент ПТЭ, 0,2276 [95%ДИ 0,1265; 0,3207] для возраста начала ЗПТ, 0,2798 [95%ДИ 0,1260; 0,3583] для уровня общего кальция до ПТЭ, 0,2531 [95%ДИ 0,1159; 0,3298] для уровня ионизированного кальция до ПТЭ, 0,3122 [95%ДИ 0,1878; 0,4183] для уровня ПТГ до операции, 0,6843 [95%ДИ 0,4891; 0,8064] для щелочной фосфатазы до ПТЭ, а также 0,3556 [95%ДИ 0,2313; 0,4361] для разности уровней ионизированного кальция крови до и после ПТЭ и 0,2784 [95%ДИ 0,1521; 0,3597] для разности уровней ПТГ до и после ПТЭ.

Мы также оценили прогностическую ценность значения количественных показателей. Для возраста на момент ПТЭ PPV составило 0,6889 [95%ДИ 0,5872; 0,7751], а – NPV 0,5118 [95%ДИ 0,4372; 0,5858], для возраста на момент начала ЗПТ – PPV 0,6384 [95%ДИ 0,5654; 0,7056], а NPV 0,619 [95%ДИ 0,5122; 0,7155];

для уровня общего кальция крови до ПТЭ – PPV 0,7465 [95%ДИ 0,6345; 0,8332], а NPV 0,5439 [95%ДИ 0,4525; 0,6324]; для уровня ионизированного кальция крови до ПТЭ – PPV 0,6556 [95%ДИ 0,5768; 0,7267], а NPV 0,6061 [95%ДИ 0,5076; 0,6966]; для уровня ПТГ до ПТЭ PPV 0,7087 [95%ДИ 0,6244; 0,7806], а NPV 0,6031 [95%ДИ 0,5175; 0,6828]; для щелочной фосфатазы – PPV 0,8974 [95%ДИ 0,7642; 0,9594], а NPV 0,7805 [95%ДИ 0,6329; 0,88], для разности уровня ионизированного кальция крови до и после ПТЭ – PPV 0,6943 [95%ДИ 0,6183; 0,761], а NPV 0,6809 [95%ДИ 0,5811; 0,7664]; для разности уровня ПТГ до и после ПТЭ – PPV 0,6983 [95%ДИ 0,6095; 0,7743], а NPV 0,5797 [95%ДИ 0,4963; 0,6588].

Несмотря на выявленную формальную статистическую значимость нескольких количественных показателей, только значение щелочной фосфатазы до ПТЭ и разность уровней ионизированного кальция крови до и после ПТЭ обладали приемлемой скрининговой эффективностью (AUC-ROC=0,8718 [95%ДИ 0,77294; 0,9512] и AUC-ROC=0,7151 [95%ДИ 0,651; 0,7792] соответственно), а большие значения этих показателей (>289,3 [95%ДИ >283; >645,4] Ед/л и >0,46 [95%ДИ >0,42; >0,5] ммоль/л соответственно) были сопряжены со значительным риском развития стойко сохраняющейся тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде (RR=4,088 [95%ДИ 2,406; 7,534] и RR=4,088 [95%ДИ 2,406; 7,534] соответственно).

Медиана стационарного лечения после ПТЭ составила 7 дней [Q1-Q3: 6; 10] (от 1 дня до 68 дней). Пациенты, у которых была отмечена тяжелая гипокальциемия после ПТЭ, в среднем находились в стационаре после операции несколько дольше: медиана продолжительности стационарного лечения составила 7 дней [Q1-Q3: 6; 10] (от 1 дня до 68 дней) у пациентов с тяжелой гипокальциемией против 7 дней [Q1-Q3: 6; 9] (от 1 дня до 23 дней) у пациентов без неё, p=0,0202. Несмотря на выявленную статистическую значимость различий, их с трудом можно признать клинически значимыми: разность медиан составила 1 день [95%ДИ 0; 1].

Пациенты, у которых была отмечена длительно персистирующая гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ в среднем находились в стационаре после операции несколько дольше: медиана

продолжительности стационарного лечения составила 9 дней [Q1-Q3: 7; 13] (от 1 дня до 68 дней) у пациентов с гипокальциемией против 8 дней [Q1-Q3: 6; 9] (от 1 дня до 32 дней) у пациентов без гипокальциемии, p=0,0019. Несмотря на выявленную статистическую значимость различий, их с трудом можно признать клинически значимыми: разность медиан составила 1 день [95%ДИ 0; 2].

Мы провели однофакторный анализ факторов риска длительной госпитализации (более медианной продолжительности) – таблица 3.11.

Таблица 3.11. Количественные показатели у пациентов с продолжительностью госпитализации более 7 дней и 7 и менее дней. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Госпитализация более 7 дней (N=334)	Госпитализация 7 и менее дней (N=411)	p-value
Возраст, лет	48 [39; 56]	49 [39; 57]	0,2541
Возраст на момент начала ЗПТ, лет	39 [29; 48]	41 [30; 49,75]	0,1577
Общий стаж ЗПТ, месяцев	94,5 [57; 139]	86 [43; 129,5]	0,0375
Диализный стаж, месяцев	94,5 [57,25; 139]	86 [43; 130]	0,0357

В отличие от ранее исследованных нами конечных точек (тяжелая гипокальциемия на вторые или третьи сутки после ПТЭ и длительная персистенция тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде), в однофакторном анализе с длительностью госпитализации более 7 суток были связаны общий стаж ЗПТ и диализный стаж. Разность медиан для этих показателей составила 9 месяцев [95%ДИ 1; 18] для обоих показателей.

Статистически значимая связь факта длительной госпитализации с полом отсутствовала: мужчины / женщины: RR=0,8925 [95%ДИ 0,7576; 1,049], OR=0,8104 [95%ДИ 0,5979; 1,096], p=0,1715.

Риск необходимости в длительной госпитализации не зависел от модальности ЗПТ: гемодиализ / перитонеальный диализ RR=1,264 [95%ДИ 0,7977; 2,340], OR=1,488 [95%ДИ 0,6274; 3,414], p=0,3954.

Факт успешной аллотрансплантации почки в прошлом также не был статистически значимо связан с потребностью в длительной госпитализации: трансплантация была / трансплантации не было RR=0,915 [95%ДИ 0,6659; 1,196], OR=0,8524 [95%ДИ 0,5120; 1,423], p=0,6019.

32,3% пациентов (200 из 616), у которых была доступна соответствующая информация, на дооперационном этапе получали терапию цинакальцетом. Факт приема цинакальцета не был связан с потребностью в госпитализации более семи дней: пациенты, принимающие цинакальцет / пациенты, не принимающие цинакальцет RR=0,8632 [95%ДИ 0,7084; 1,040], OR=0,7654 [95%ДИ 0,5458; 1,081], p=0,1417.

Среди пациентов, получавших Цинакальцет, 53,5% пациентов (N=107) получали 30 мг в сутки, 33,5% (N=67) – 60 мг в сутки, 12,5% (N=12,5) – 90 мг в сутки, а 0,5% (N=1) – 120 мг в сутки. Мы объединили пациентов, получавших 90 мг и 120 мг в сутки. Частота потребности в госпитализации продолжительностью более 7 дней у пациентов, принимающих различные дозы цинакальцета, представлена на рисунке 3.21.

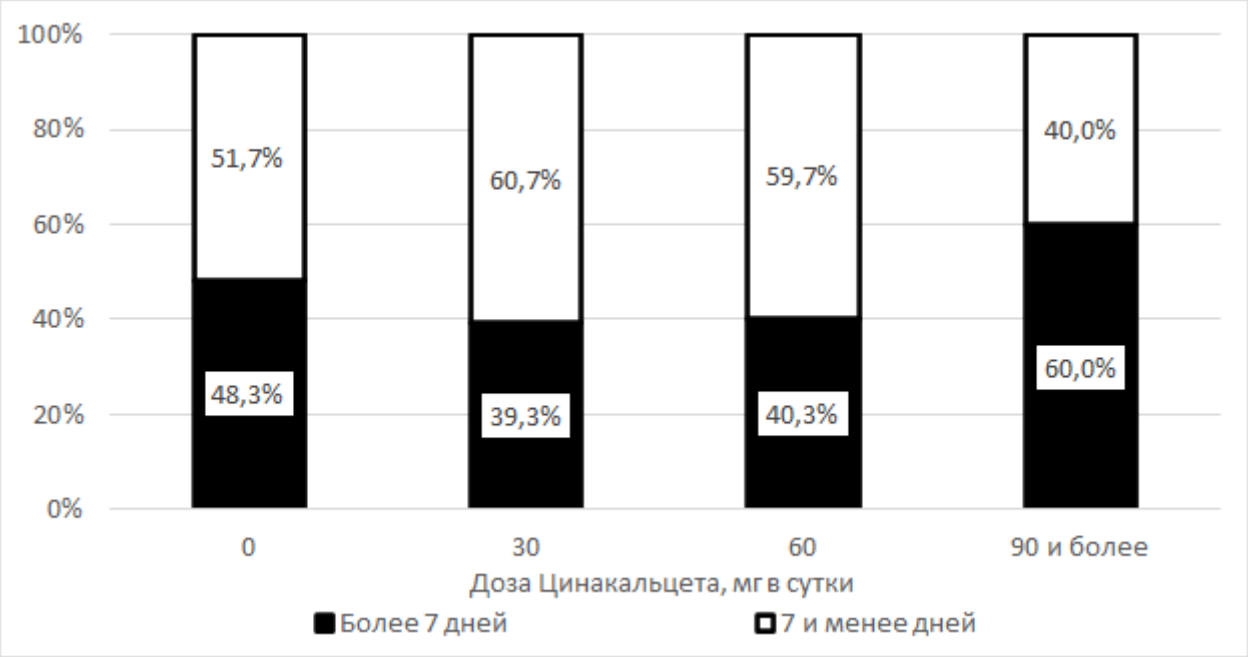

Рисунок 3.21. Частота потребности в госпитализации длительностью более 7 дней среди пациентов, принимающих различные дозы цинакальцета до ПТЭ.

У пациентов, принимающих 90 мг и более в сутки потребность в длительной госпитализации больше, однако при сравнении частоты длительной персистенции тяжелой гипокальциемии у пациентов, принимающих 30, 60 и 90 мг в сутки мы не отметили статистически значимой связи (p=0,1285).

Связь факта госпитализации более 7 дней и лабораторных показателей минерального обмена представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12. Связь длительности госпитализации и лабораторных показателей минерального и костного обмена при ХБП на дооперационном этапе. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Госпитализация более 7 дней (N=334)	Госпитализация 7 и менее дней (N=411)	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	1,22 [1,14; 1,3]	1,23 [1,14; 1,31]	0,3653
Общий Ca до операции, ммоль/л	2,47 [2,33; 2,6]	2,465 [2,308; 2,6]	0,6490
Фосфор до операции, ммоль/л	2,07 [1,74; 2,38]	1,965 [1,61; 2,303]	0,0401
ПТГ до операции, пмоль/л	146 [104,4; 214,5]	124 [89,43; 180,8]	<0,0001
Щелочная фосфатаза до операции, Ед/л	250,6 [140,9; 611,3]	170,7 [117; 342,5]	0,0109
β-Cross laps, нг/мл	5,245 [4,163; 6,16]	4,42 [2,92; 5,585]	0,0056

Пациентам, которые были госпитализированы более семи дней, было свойственно иметь больший исходный уровень фосфора, ПТГ, щелочной фосфатазы и β-Cross laps. Разность медиан для этих показателей составила 0,105 ммоль/л [95%ДИ 0; 0,19], 21,1 пмоль/л [95%ДИ 11,6; 30,7], 55,65 Ед/л [95%ДИ 10,7; 113,6] и 0,87 нг/мл [95%ДИ 0,24; 1,53] соответственно.

Тем не менее, корреляция β-Cross laps и длительности госпитализации была слабой – рисунок 3.22.

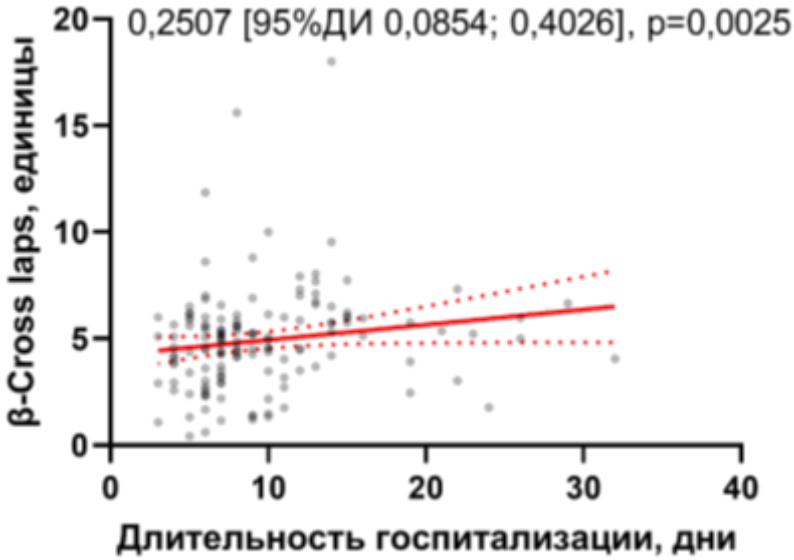

Рисунок 3.22. Корреляция β-Cross laps и длительности госпитализации. На графиках представлены рассеяние точек, линейная зависимость и ее 95%ДИ. Использован коэффициент корреляции Спирмена: указаны значение ρ Спирмена, 95%ДИ этой оценки и p-value.

Основные лабораторные показатели минерального обмена в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ у пациентов с длительностью госпитализации более 7 дней и 7 и менее дней приведены нами в таблице 3.13.

У пациентов с длительностью госпитализации более семи дней ионизированный кальций крови был меньше (разность медиан 0,09 ммоль/л [95%ДИ 0,06; 0,12]), что было обусловлено более выраженным снижением его концентрации – большим значением Δ Ca^{2+} (разность медиан 0,08 ммоль/л [95%ДИ 0,05; 0,11]), чем у пациентов, у которых длительность госпитализации составила 7 и менее дней. У пациентов с длительностью госпитализации более семи дней мы отметили более выраженное снижение ПТГ по сравнению с исходным уровнем – большее значение ΔПТГ (разность медиан 17,1 пмоль/л [95%ДИ 7,4; 27,1]).

Тип операции не был статистически значимо связан с потребностью в длительной госпитализации: субтотальная / тотальная ПТЭ RR=0,9141 [95%ДИ 0,7628; 1,085], OR=0,8476 [95%ДИ 0,6135; 1,165], p=0,3294.

Таблица 3.13. Связь длительности госпитализации и лабораторных показателей минерального обмена после ПТЭ. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Госпитализация более 7 дней (N=334)	Госпитализация 7 и менее дней (N=411)	p-value
Ca^{2+} после операции, ммоль/л	0,755 [0,6125; 0,88]	0,825 [0,71; 0,96]	<0,0001
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	0,48 [0,32; 0,6]	0,4 [0,25; 0,5]	<0,0001
ПТГ после операции, пмоль/л	2,8 [1,2; 9,65]	2,95 [1; 9,825]	0,8274
ΔПТГ, пмоль/л	130,2 [91,75; 204,1]	117,7 [79,68; 170,1]	0,0006
Степень снижения ПТГ в ходе операции, %	97,9 [93,5; 99,15]	97,5 [91,65; 99]	0,2698
Фосфор после операции, ммоль/л	1,39 [1,065; 1,785]	1,48 [1,145; 1,76]	0,4883

Из 745 пациентов 53,2% (N=396) получали внутривенные инфузии 10% глюконата кальция по показаниям (симптомы гипокальциемии и/или непереносимость пероральной терапии). Факт внутривенного введения глюконата кальция был положительно связан с потребностью в длительной госпитализации (RR=1,795 [95%ДИ 1,508; 2,149], OR=2,83 [95%ДИ 2,094; 3,82], p<0,0001).

Длительная госпитализация чаще была отмечена у пациентов, получивших большие дозы внутривенного глюконата кальция (p<0,0001) – рисунок 3.23.

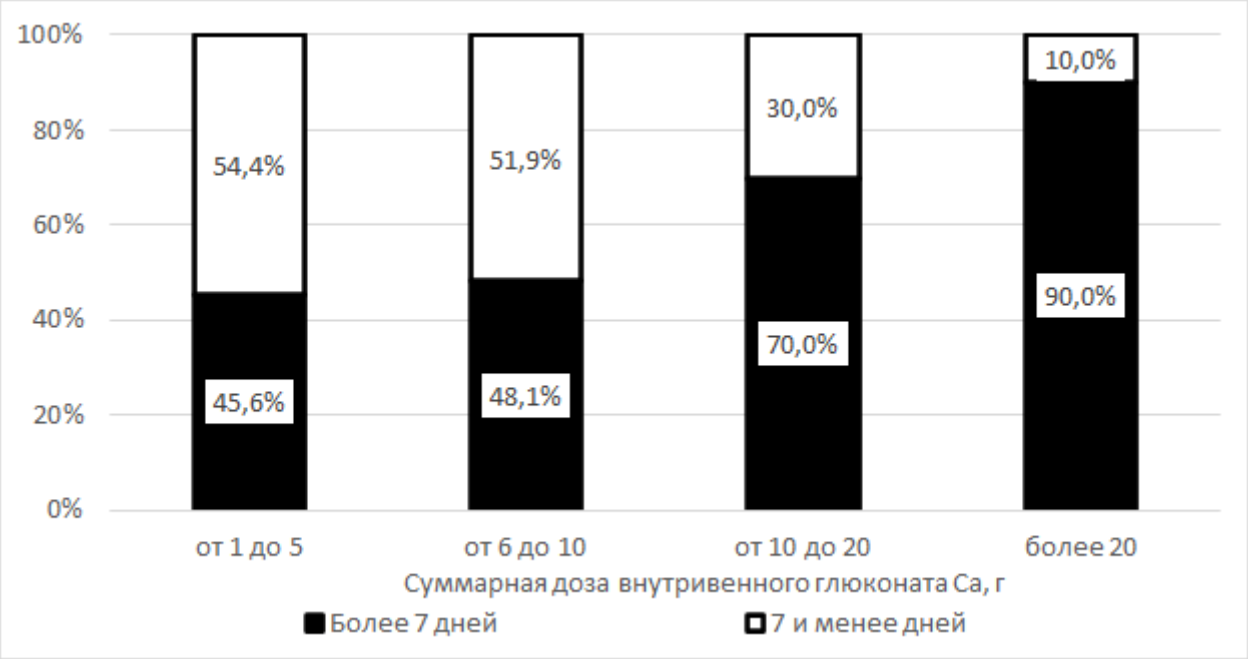

Рисунок 3.23. Частота потребности в госпитализации более семи дней у пациентов, получивших различные дозы внутривенного глюконата кальция.

Медиана суммарной дозы внутривенного глюконата кальция у пациентов с длительностью госпитализации более семи дней составила 8 г [Q1-Q3: 4; 19] (от 1 г до 121 г), а среди пациентов с длительностью госпитализации семь и менее дней – 4 г [Q1-Q3: 3; 7] (от 1 г до 35 г), $p<0,0001$. Таким образом, пациенты с длительностью госпитализации более семи дней получили большую дозу внутривенного кальция, разность медиан составила 3 г [95%ДИ 2; 5].

Среди пациентов с длительностью госпитализации более семи дней 34,4% (77 из 224) получили от 1 г до 5 г внутривенного глюконата кальция, 22,8% (51 из 224) – от 6 г до 10 г, 18,8% (42 из 224) – от 11 г до 20 г, 24,1% (54 из 224) – более 20 г. Среди пациентов с длительностью госпитализации семь и менее дней 53,8% (92 из 171) получили от 1 г до 5 г внутривенного глюконата кальция, 32,2% (55 из 171) – от 6 г до 10 г, 10,5% (18 из 171) – от 11 г до 17 г, 3,5% (6 из 171) – более 20 г.

Факт длительной госпитализации был связан со статистически значимым увеличением потребности во внутривенном введении глюконата кальция, причем значительно возрастает риск в необходимости использования больших суммарных доз: использование внутривенной кальциевой поддержки / без внутривенного

кальция RR=1,603 [95%ДИ 1,4; 1,84], OR=2,83 [95%ДИ 2,094; 3,82], p<0,0001; потребность в более чем 5 г суммарной дозы / потребность 5 г и менее RR=1,613 [95%ДИ 1,324; 1,990], OR=2,782 [95%ДИ 1,847; 4,162], p<0,0001; потребность в более чем 10 г суммарной дозы / потребность 10 г и менее RR=3,88 [95%ДИ 2,507; 6,108], OR=6,039 [95%ДИ 3,476; 10,23], p<0,0001, потребность в более чем 20 г суммарной дозы / потребность 20 г и менее RR=9,79 [95%ДИ 3,795; 25,74], OR=12,38 [95%ДИ 4,704; 32,57], p<0,0001.

Мы оценили скрининговую эффективность этих показателей на дооперационном этапе (рисунок 3.24) и после ПТЭ (рисунок 3.25) для длительности госпитализации более семи дней.

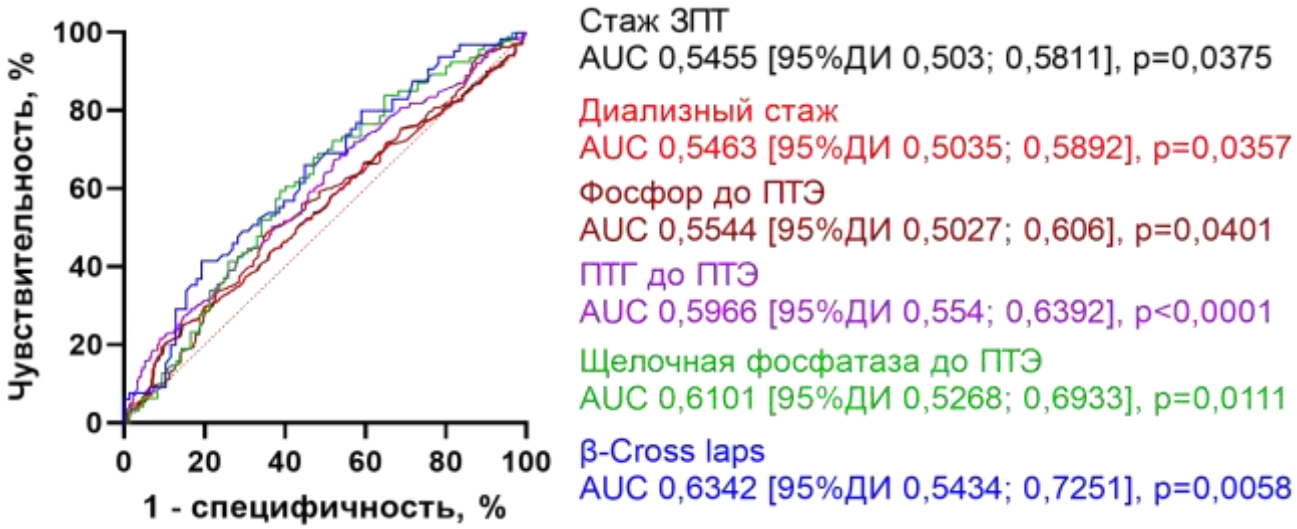

Рисунок 3.24. Скрининговая эффективность количественных показателей на дооперационном этапе для длительности госпитализации более семи дней. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

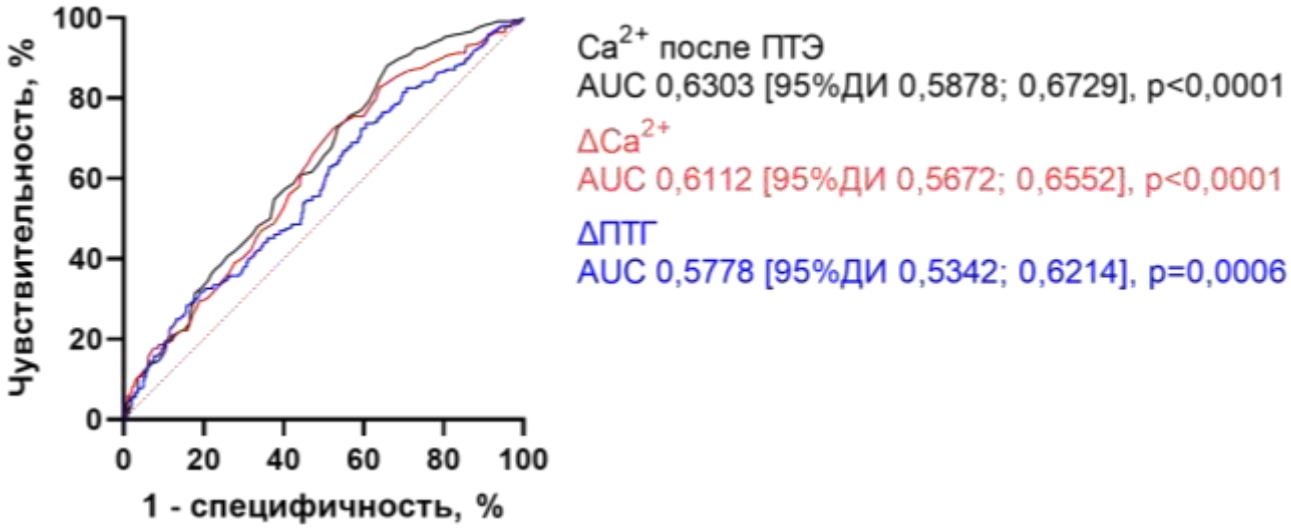

Рисунок 3.25. Скрининговая эффективность ионизированного кальция крови после ПТЭ, разности ионизированного кальция крови и ПТГ на дооперационном этапе и после ПТЭ для длительности госпитализации более семи дней. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

Информативность полученных показателей представлена в таблице 3.14. и таблице 3.15.

Таблица 3.14. Скрининговая информативность различных количественных показателей до ПТЭ. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Стаж ЗПТ, месяцы	>43 [>33; >148,38]	0,8545 [0,8119; 0,8888]	0,252 [0,2108; 0,2982]	1,494 [1,18; 1,935]	1,978 [1,334; 2,922]	0,0005
Диализный стаж, месяцы	>43 [>33; >131]	0,8576 [0,8148; 0,8918]	0,2507 [0,2095; 0,2969]	1,516 [1,191; 1,977]	2,015 [1,37; 2,981]	0,0004
Фосфор, ммоль/л	>1,91 [>1,34; >1,96]	0,6537 [0,5903; 0,7121]	0,4776 [0,4158; 0,54]	1,333 [1,096; 1,637]	1,725 [1,194; 2,472]	0,0039
ПТГ, пмоль/л	>152,4 [>83,9; >194,7]	0,4792 [0,4245; 0,5345]	0,6722 [0,6221; 0,7187]	1,391 [1,185; 1,63]	1,887 [1,377; 2,568]	<0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	>231,8 [>142,9; >605,1]	0,5294 [0,4243; 0,6319]	0,6809 [0,5811; 0,7664]	1,56 [1,15; 2,124]	2,4 [1,303; 4,346]	0,0062
β-Cross laps, нг/мл	>3,9 [>2,94; >5,66]	0,8077 [0,7067; 0,8798]	0,4154 [0,3036; 0,5366]	1,747 [1,179; 2,774]	2,984 [1,384; 6,1]	0,0054

Таблица 3.15. Скрининговая информативность ионизированного кальция крови, разности уровней ионизированного кальция крови и ПТГ до операции и после ПТЭ. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Ca^{2+} после ПТЭ, ммоль/л	≤0,65 [≤0,62; ≤0,81]	0,3409 [0,2902; 0,3955]	0,8807 [0,8426; 0,9105]	1,805 [1,549; 2,086]	3,818 [2,572; 5,679]	<0,0001
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	>0,48 [>0,44; >0,55]	0,4746 [0,4183; 0,5315]	0,7246 [0,6743; 0,7697]	1,546 [1,314; 1,815]	2,376 [1,694; 3,32]	<0,0001
ΔПТГ, пмоль/л	>163,6 [>89; >216,7]	0,3934 [0,3403; 0,4493]	0,7371 [0,6886; 0,7805]	1,355 [1,15; 1,589]	1,819 [1,315; 2,535]	0,0004

Все количественные показатели, приведенные в таблицах 3.14 и 3.15, были статистически значимо связаны с риском длительной госпитализации после ПТЭ. Максимальные значения индекса Юдена составили 0,1065 [95%ДИ 0,05234; 0,1472] для стажа ЗПТ, 0,1083 [95%ДИ 0,0546; 0,1507] для диализного стажа, 0,1312 [95%ДИ 0,05828; 0,1984] для уровня фосфора до ПТЭ, 0,1552 [95%ДИ 0,0897; 0,2011] для уровня ПТГ до ПТЭ, 0,2103 [95%ДИ 0,089; 0,3027] для щелочной фосфатазы до ПТЭ, 0,2231 [95%ДИ 0,0952; 0,3179] для β-Cross laps до ПТЭ, а также 0,2216 [95%ДИ 0,1522; 0,28] для ионизированного кальция крови после ПТЭ, 0,1991 [95%ДИ 0,1184; 0,2586] для разности уровней ионизированного кальция крови до и после ПТЭ и 0,1306 [95%ДИ 0,0737; 0,1622] для разности уровней ПТГ до и после ПТЭ.

Помимо представленных в таблицах 3.14 и 3.15 оценок, мы оценили прогностическую ценность значения количественных показателей больше и

меньше порогового. Для стажа ЗПТ PPV составило 0,4946 [95%ДИ 0,4533; 0,536], а – NPV 0,669 [95%ДИ 0,5881; 0,7411]; для диализного стажа – PPV 0,4909 [95%ДИ 0,4494; 0,5326], а NPV 0,6763 [95%ДИ 0,5946; 0,7484]; для уровня фосфора крови до ПТЭ – PPV 0,5412 [95%ДИ 0,4826; 0,5987], а NPV 0,5939 [95%ДИ 0,5242; 0,6601]; для уровня ПТГ до ПТЭ – PPV 0,5597 [95%ДИ 0,4998; 0,6179], а NPV 0,5975 [95%ДИ 0,5491; 0,6442]; для щелочной фосфатазы до ПТЭ – PPV 0,6 [95%ДИ 0,4869; 0,7034], а NPV 0,6154 [95%ДИ 0,5194; 0,7032]; для β-Cross laps до ПТЭ – PPV 0,6238 [95%ДИ 0,5264; 0,7121], а NPV 0,6429 [95%ДИ 0,4917; 0,7701]; для уровня ионизированного кальция крови после ПТЭ – PPV 0,7143 [95%ДИ 0,6365; 0,7811], а NPV 0,6043 [95%ДИ 0,5613; 0,6457]; для разности уровня ионизированного кальция крови до и после ПТЭ – PPV 0,6034 [95%ДИ 0,5393; 0,6642], а NPV 0,6096 [95%ДИ 0,5608; 0,6563]; для разности уровня ПТГ до и после ПТЭ – PPV 0,56 [95%ДИ 0,4987; 0,631], а NPV 0,5824 [95%ДИ 0,536; 0,6274].

Несмотря вы выявленную формальную статистическую значимость, все показатели имели низкую скрининговую и прогностическую эффективность.

3.4. Многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

На вероятность развития неблагоприятных состояний (анализируемых нами конечных точек в раннем послеоперационном периоде: тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ, тяжелой гипокальциемии на протяжении всех четырех дней раннего послеоперационного периода и длительной госпитализации – более семи дней) многие факторы оказывают синергичное влияние. Вместе с тем, если принять во внимание их совокупное действие, влияние одних факторов существенно сильнее, чем других. Таким образом интересно оценить совокупное действие факторов риска в многофакторном анализе.

На первом этапе многофакторного анализа нашей целью был не прогноз развития определенных исходов, а сопоставление силы влияния (в качестве меры которой использовали OR – экспоненты регрессионных коэффициентов) на вероятность исхода различных факторов риска. Однако, количественные признаки

имели разный диапазон наблюдаемых значений, что не позволяло напрямую соотнести силу их влияния на вероятность интересующего нас исхода при изменении этих предикторов на единицу в нативном виде. Для преодоления данного ограничения нами была применена процедура стандартизации предикторов:

$$\text{Стандартизированное значение предиктора} = \frac{X_i - \underline{X}}{SD},$$

где X_i – наблюдаемое значение предиктора, $\underline{X}$ – среднее значение предиктора, *SD* – стандартное отклонение.

Таким образом все количественные предикторы были выражены в одних и тех же единицах: единицах их изменчивости (стандартных отклонениях). На этом этапе модели строились с принудительным включением предикторов.

Первым исходом интереса была тяжелая гипокальциемия на вторые или третьи сутки после ПТЭ. Мы оценили влияние неспецифических факторов риска – таблица 3.16. При этом значимым фактором риска был только возраст на момент ПТЭ – чем старше пациент, тем меньше риск развития гипокальциемии.

Таблица 3.16. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи неспецифических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ. χ^2=16,9, *df*=3, p=0,001, R_N^2=0,041. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	0,959	0,652; 1,41	0,83
Возраст, SD	0,966	0,95; 0,983	<0,0001
Стаж ЗПТ, SD	0,999	0,996; 1,002	0,392
Константа	20,139		<0,001

Как видно из таблицы 3.16, единственным значимым фактором риска был возраст на момент ПТЭ.

В таблицах 3.17 и 3.18 оценены факторы риска развития гипокальциемии на вторые или третьи сутки и лабораторных показателей МКН-ХБП. При этом, если в модели отсутствовала щелочная фосфатаза, помимо возраста на момент ПТЭ значимым фактором риска является уровень ПТГ до ПТЭ – чем уровень ПТГ выше, тем выше риск гипокальциемии на вторые или третьи сутки (таблица 3.17). При включении щелочной фосфатазы в модель значимыми факторами риска остаются ее уровень и уровень ионизированного кальция до ПТЭ. При этом наиболее сильным фактором риска, значительно увеличивающим риск гипокальциемии, является уровень щелочной фосфатазы (таблица 3.18).

Таблица 3.17. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ. χ^2=58, *df*=4, p<0,001, R_N^2=0,139. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	0,879	0,588; 1,312	0,527
Возраст, SD	0,704	0,571; 0,867	0,001
Ca^{2+} до операции, SD	1	1; 1	0,859
ПТГ до операции, SD	2,458	1,786; 3,383	<0,001
Константа	4,249		<0,001

Таблица 3.18. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки. χ^2=59,3, *df*=5, p<0,001, R_N^2=0,429. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	1,819	0,765; 4,328	0,176
Возраст, SD	0,928	0,587; 1,468	0,75
Ca^{2+} до операции, SD	0,376	0,215; 0,658	0,001
ПТГ до операции, SD	1,82	0,673; 4,919	0,238
Щелочная фосфатаза до операции, SD	30,856	3,886; 244,998	0,001
Константа	13,47		<0,001

При оценке связи лабораторных показателей МКН-ХБП с учетом уровня β-Cross laps до ПТЭ, значимыми факторами риска были уровень ионизированного кальция и ПТГ – таблица 3.19. При включении в модель щелочной фосфатазы значимыми факторами риска оставалось ее значение и уровень ионизированного кальция до ПТЭ, но не уровень ПТГ – таблица 3.20.

Таблица 3.19. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки. χ^2=38,153, *df*=3, p<0,001, R_N^2=0,352. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, SD	0,442	0,258; 0,758	0,003
ПТГ до операции, SD	8,246	2,566; 26,493	<0,001
β-Cross laps, SD	1,142	0,716; 1,821	0,578
Константа	13,467		<0,001

Таблица 3.20. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки. χ^2=56,596, *df*=4, p<0,001, R_N^2=0,521. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, SD	0,294	0,133; 0,653	0,003
ПТГ до операции, SD	2,729	0,681; 10,934	0,156
Щелочная фосфатаза до операции, SD	99,653	4,026; 2466,7	0,005
β-Cross laps, SD	1,023	0,56; 1,87	0,941
Константа	58,901		<0,001

Вторым исходом интереса была тяжелая гипокальциемия на протяжении всех четырех дней раннего послеоперационного периода. Из неспецифических факторов единственным фактором риска её развития был также возраст на момент ПТЭ (таблица 3.21), а из специфических – уровень ПТГ до ПТЭ (таблица 3.22).

Таблица 3.21. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи неспецифических факторов риска и длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии после ПТЭ в раннем послеоперационном периоде. χ^2=12,157 *df*=3, p=0,007, R_N^2=0,062. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	1,002	0,601; 1,67	0,993
Возраст, SD	0,641	0,495; 0,831	0,001
Стаж ЗПТ, SD	1,019	0,789; 1,315	0,887
Константа	1,207		0,285

Таблица 3.22. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии после ПТЭ в раннем послеоперационном периоде. χ^2=27,96, *df*=4, p<0,001, R_N^2=0,144. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	1,267	0,735; 2,184	0,394
Возраст, SD	0,625	0,475; 0,821	<0,001
Ca^{2+} до операции, SD	1	1; 1	0,737
ПТГ до операции, SD	1,767	1,276; 2,446	<0,001
Константа	0,984		0,933

Однако, при включении в модель щелочной фосфатазы значимыми факторами риска длительно персистирующей гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде остаются ее уровень и уровень ионизированного кальция до ПТГ – таблица 3.23

Таблица 3.23. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии после ПТЭ в раннем послеоперационном периоде. χ^2=48,49, *df*=5, p<0,001, R_N^2=0,608. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	3,072	0,799; 11,819	0,103
Возраст, SD	0,817	0,388; 1,721	0,596
Ca^{2+} до операции, SD	0,358	0,161; 0,792	0,011
ПТГ до операции, SD	0,67	0,186; 2,415	0,541
Щелочная фосфатаза до операции, SD	10,268	2,54; 41,504	0,001
Константа	0,48		0,129

Третьим исходом интереса был факт длительной (более семи дней) госпитализации. При анализе неспецифических факторов риска модель была статистически не значима (χ^2=6,145 *df*=3, p=0,105, R_N^2=0,012), а анализируемые предикторы (пол, возраст на момент ПТЭ и стаж ЗПТ) не имели статистически значимой связи с риском длительной госпитализации.

Несмотря на формальную статистическую значимость, модель, описывающая связь госпитализации более семи дней и лабораторных показателей МКН-ХБП обладала плохим качеством и описывала только 3% дисперсии зависимой переменной – таблица 3.24.

Таблица 3.24. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и продолжительности госпитализации более семи дней в раннем послеоперационном периоде. χ^2=14,273, *df*=4, p=0,006, R_N^2=0,03. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол мужчины/женщины	0,801	0,582; 1,102	0,173
Возраст, SD	0,944	0,804; 1,109	0,486
Ca^{2+} до операции, SD	1	1; 1	0,588
ПТГ до операции, SD	1,311	1,101; 1,561	0,002
Константа	0,988		0,912

При включении в регрессионное уравнение щелочной фосфатазы модель была статистически незначимой: χ^2=10,835, *df*=5, p=0,055, R_N^2=0,079.

Поскольку в однофакторном анализе нами была выявлена статистически значимая связи β-Cross laps и госпитализации более семи дней, мы включили этот фактор в многофакторный анализ. Значимыми факторами риска были уровни ПТГ и β-Crosslaps до ПТЭ (таблица 3.25). Однако после включения в модель уровня

щелочной фосфатазы до ПТЭ, значимыми оставались этот фактор и ПТГ до ПТЭ, но не уровень β-Crosslaps (таблица 3.26).

Таблица 3.25. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и госпитализации более семи дней. χ^2=17,27, *df*=3, p=0,001, R_N^2=0,152. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, SD	0,813	0,584; 1,132	0,221
ПТГ до операции, SD	2,074	1,142; 3,766	0,017
β-Crosslaps, SD	1,692	1,111; 2,576	0,014
Константа	1,631		0,019

Таблица 3.26. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и госпитализации более семи дней. χ^2=17,146, *df*=5, p=0,002, R_N^2=0,163. В модель включались стандартизированные значения количественных предикторов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, SD	0,925	0,654; 1,309	0,66
ПТГ до операции, SD	2,428	1,165; 5,103	0,018
β-Crosslaps, SD	1,053	0,705; 1,573	0,802
Щелочная фосфатаза до операции, SD	1,698	1,071; 2,692	0,024
Константа	0,852		0,009

Важным является вопрос о возможности прогнозирования развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. В этой целью мы также применили логистическую регрессию, где зависимой переменной был риск развития тяжелой гипокальциемии (уровень ионизированного кальция менее 0,9

ммоль/л) на вторые или третьи сутки после ПТЭ, а предикторами возраст на момент ПТЭ, пол, стаж ЗПТ, уровень ионизированного кальция по ПТЭ, уровень ПТГ до ПТЭ, уровень щелочной фосфатазы по ПТЭ, уровень β-Crosslaps до ПТЭ. Все предикторы включались в модель последовательно. Значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия модели. Все количественные предикторы включались в модель в нативном виде.

В итоговой модели значимыми факторами риска развития тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ были уровень ионизированного кальция и ПТГ до ПТЭ – таблица 3.27.

Таблица 3.27. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ. χ^2=38,576, *df*=2, p<0,001, R_N^2=0,356.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	0,002	0,000034; 0,113	0,003
ПТГ до операции, пмоль/л	1,025	1,011; 1,038	<0,001
Константа	607,306		0,017

На основе ROC-анализа мы определили оптимальное пороговое значение зависимой переменной (риска развития тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ). Площадь под ROC-кривой составила 0,717 [95%ДИ 0,679; 0,752], p<0,0001. Оптимальной точкой «cut off», обеспечивающей наилучшую дискриминационную мощность модели, является >0,8816, что соответствовало индексу Юдена 0,3431 [95%ДИ 0,2551; 0,4073]. В случае, если расчетная вероятность развития тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки больше порогового значения, риск этого осложнения значимо возрастает: RR=1,391 [95%ДИ 1,269; 1,538], OR=4,338 [95%ДИ 2,832; 6,563], p<0,0001.

При включении в модель щелочной фосфатазы (более влиятельного фактора риска, как мы показали выше), в итоговой модели значимыми факторами риска остались уровень щелочной фосфатазы и ионизированного кальция до ПТЭ, но не ПТГ – таблица 3.28.

Таблица 3.28. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ. χ^2=51,43, *df*=2, p<0,001, R_N^2=0,484.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	0,000173	0,000001; 0,026	0,001
Натуральный логарифм щелочной фосфатазы до операции, Ед/л	8,534	3,0,17; 24,14	<0,001
Константа	2,951		0,764

На основе ROC-анализа мы определили оптимальное пороговое значение зависимой переменной (риска развития тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ). Площадь под ROC-кривой составила 0,852 [95%ДИ 0,791; 0,901], p<0,0001. Оптимальной точкой «cut off», обеспечивающей наилучшую дискриминационную мощность модели, является >0,7736, что соответствовало индексу Юдена 0,611 [95%ДИ 0,4519; 0,7013]. В случае, если расчетная вероятность развития тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки больше порогового значения, риск этого осложнения значимо возрастает: RR=1,954 [95%ДИ 1,578; 2,535], OR=20,27 [95%ДИ 7,31; 49,7], p<0,0001.

Мы также оценили возможность спрогнозировать риск развития длительно персистирующей (все четыре дня) тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Предполагаемыми факторами риска также были возраст на момент ПТЭ, пол, стаж ЗПТ, уровень ионизированного кальция по ПТЭ, уровень ПТГ до ПТЭ, уровень щелочной фосфатазы по ПТЭ,

уровень β-Crosslaps до ПТЭ. Все предикторы включались в модель последовательно. Значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия модели. Все количественные предикторы включались в модель в нативном виде.

В итоговой модели значимыми факторами риска развития длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии были пол, уровень ионизированного кальция и ПТГ по ПТЭ – таблица 3.29.

Таблица 3.29. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии в течение четырех суток после ПТЭ. χ^2=27,01, *df*=3, p<0,001, R_N^2=0,423.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Пол, женский/мужской	4,044	1,112; 14,716	0,034
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	0,001	0,000006; 0,148	0,007
ПТГ до операции, пмоль/л	1,018	1,005; 1,031	0,005
Константа	226,3		0,111

На основе ROC-анализа мы определили оптимальное пороговое значение зависимой переменной (риска развития длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии после ПТЭ). Площадь под ROC-кривой составила 0,716 [95%ДИ 0,655; 0,772], p<0,0001. Оптимальной точкой «cut off», обеспечивающей наилучшую дискриминационную мощность модели, является >0,6236, что соответствовало индексу Юдена 0,3817 [95%ДИ 0,2626; 0,4725]. В случае, если расчетная вероятность развития длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии больше порогового значения, риск этого осложнения значимо возрастает: RR=2,021 [95%ДИ 1,589; 2,618], OR=5,05 [95%ДИ 2,883; 8,616], p<0,0001.

При включении в модель щелочной фосфатазы, в итоговой модели значимыми факторами риска остались уровень щелочной фосфатазы и ионизированного кальция до ПТЭ, но не пол и ПТГ – таблица 3.30.

Таблица 3.30. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и тяжелой гипокальциемии в течение четырех суток после ПТЭ. χ^2=39,054, *df*=2, p<0,001, R_N^2=0,598.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	0,003	0,00001; 0,854	0,003
Натуральный логарифм щелочной фосфатазы до операции, Ед/л	8,68	2,99; 25,21	<0,001
Константа	0,007		0,28

На основе ROC-анализа мы определили оптимальное пороговое значение зависимой переменной (риска развития длительно персистирующей гипокальциемии после ПТЭ). Площадь под ROC-кривой составила 0,903 [95%ДИ 0,817; 0,958], p<0,0001. Оптимальной точкой «cut off», обеспечивающей наилучшую дискриминационную мощность модели, является >0,41995, что соответствовало индексу Юдена 0,7197 [95%ДИ 0,4986; 0,8258]. В случае, если расчетная вероятность развития длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии больше порогового значения, риск этого осложнения значимо возрастает: RR=6,067 [95%ДИ 2,914; 13,94], OR=39 [95%ДИ 11,27; 142,5], p<0,0001.

Третьим событием интереса, вероятность развития которого мы оценили, была длительность госпитализации более семи суток.

Мы также оценили возможность спрогнозировать риск потребности в госпитализации более семи дней. Предполагаемыми факторами риска также были возраст на момент ПТЭ, пол, стаж ЗПТ, уровень ионизированного кальция по ПТЭ,

уровень ПТГ до ПТЭ, уровень щелочной фосфатазы по ПТЭ, уровень β-Cross laps до ПТЭ. Все предикторы включались в модель последовательно. Значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия модели. Все количественные предикторы включались в модель в нативном виде.

Поскольку и в отсутствие, и при включении в модель уровня щелочной фосфатазы значимыми факторами риска оставались уровень ПГТ и β-Cross laps до ПТЭ, мы приводим сводку для одной итоговой модели – таблица 3.31.

Таблица 3.31. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и госпитализации более семи дней. χ^2=15,493, *df*=2, p<0,001, R_N^2=0,138.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
ПТГ до операции, пмоль/л	1,009	1,003; 1,016	0,007
β-Cross laps, нг/мл	1,24	1,039; 1,48	0,017
Константа	0,136		0,001

На основе ROC-анализа мы определили оптимальное пороговое значение зависимой переменной (риска госпитализации более семи дней). Площадь под ROC-кривой составила 0,692 [95%ДИ 0,607; 0,768], p<0,0001. Оптимальной точкой «cut off», обеспечивающей наилучшую дискриминационную мощность модели, является >0,6163, что соответствовало индексу Юдена 0,3547 [95%ДИ 0,1964; 0,4602]. В случае, если расчетная вероятность госпитализации более семи дней больше порогового значения, риск ее возрастает: RR=1,833 [95%ДИ 1,363; 2,509], OR=4,176 [95%ДИ 2,068; 8,698], p<0,0001.

3.5. Факторы риска развития гипокальциемии в отдаленном послеоперационном периоде

Как мы показали в разделе 3.2, гипокальциемия, оцененная по уровню общего кальция крови, зачастую сохраняется в течение длительного времени после ПТЭ, при этом в течение первого года после операции доля пациентов с гипокальциемией последовательно снижается, отражая процессы постепенной реминерализации костной ткани и компенсации синдрома “голодной кости”. Можно ожидать, что уровень общего кальция у большинства пациентов должен приблизиться к значениям нормального диапазона к первому году после ПТЭ. Поэтому мы сосредоточили свое внимание на конечной точке, определяемой как гипокальциемия через 12 месяцев после ПТЭ (уровень общего кальция крови менее 2,1 ммоль/л).

Гипокальциемия через 12 месяцев значительно увеличивала риск спорадической гипокальциемии в более отдаленные периоды послеоперационного периода: RR=3,214 [95%ДИ 2,19; 4,817], OR=6,032 [95%ДИ 3,455; 10,62], p <0,0001. При этом риск длительно персистирующей гипокальциемии (через 2-5 лет) не был статистически значимо связан с гипокальциемией через один год после ПТЭ: RR=0,812 [95%ДИ 0,3604; 1,89], OR=0,7537 [95%ДИ 0,2484; 2,31], p=0,7672.

Мы не выявили статистически значимой связи риска гипокальциемии через год ни полом (мужчины / женщины RR=1,176 [95%ДИ 0,9427; 1,473], OR=1,431 [95%ДИ 0,8716; 2,296], p=0,1718), ни с модальностью ЗПТ (гемодиализ / перитонеальный диализ: RR=1,236 [95%ДИ 0,7345; 2,928], OR=1,524 [95%ДИ 0,4451; 5,055], p=0,7357), ни с фактом трансплантации почки в прошлом (трансплантация была / трансплантации не было: 0,9186 [95%ДИ 0,5967; 1,253], OR=0,8235 [95%ДИ 0,3705; 1,929], p=0,6766), ни с фактом приема Цинакальцета до ПТЭ (Циканальцет назначался / не назначался: 1,029 [95%ДИ 0,8129; 1,286], OR=1,07 [95%ДИ 0,6258; 1,851], p=0,8899), ни с потребностью во внутривенном введении Глюконата кальция в раннем послеоперационном периоде (Глюконат кальция внутривенно назначался / не назначался: (RR=1,172 [95%ДИ 0,9411; 1,467], OR=1,404 [95%ДИ 0,8893; 2,231], p=0,1892), ни с типом операции (тотальная /

субтотальная ПТЭ: RR=1,15 [95%ДИ 0,901; 1,504], OR=1,343 [95%ДИ 0,7845; 2,226], p=0,2869).

Предрасполагающими факторами развития гипокальциемии через год после ПТЭ может быть гипокальциемия на более ранних этапах послеоперационного периода. Однако, мы не выявили связи с ранним послеоперационным периодом. Так, гипокальциемия через год после ПТЭ не была связана ни с тяжелой гипокальциемией на вторые или третьи сутки после ПТЭ (RR=1,273 [95%ДИ 0,9678; 1,747], OR=1,658 [95%ДИ 0,9363; 2,983], p=0,103), ни с тяжелой гипокальциемией в течение всех четырех дней после ПТЭ (RR=1,043 [95%ДИ 0,7322; 1,503], OR=1,105 [95%ДИ 0,4763; 2,566], p=0,8328).

Однако, если гипокальциемия, оцененная по уровню общего кальция крови, регистрировалась через три месяца после ПТЭ, риск гипокальциемии через год значимо возрастал: RR=1,528 [95%ДИ 1,152; 2,097], OR=2,401 [95%ДИ 1,337; 4,253], p=0,0027. Если гипокальциемия сохранялась и через три, и через шесть месяцев, а также – и через три, и через шесть, и через девять месяцев после ПТЭ, риск того, что она сохранится через год после ПТЭ также возрастал значимо: RR=1,492 [95%ДИ 1,156; 1,948], OR=2,405 [95%ДИ 1,364; 4,189], p=0,0031 и RR=1,708 [95%ДИ 1,331; 2,189], OR=3,571 [95%ДИ 1,894; 6,603], p<0,0001 соответственно. В случае спорадического появления гипокальциемии на протяжении года после выписки из стационара (через три, шесть или девять месяцев после ПТЭ) риск гипокальциемии через год также статистически значимо возрастал: RR=2,586 [95%ДИ 1,386; 5,471], OR=4,73; [95%ДИ 1,911; 11,82], p=0,0008

В отличие от раннего послеоперационного периода мы не выявили неспецифических факторов риска развития гипокальциемии через год после ПТЭ – таблица 3.32.

Таблица 3.32. Количественные показатели на дооперационном этапе у пациентов с гипокальциемией и без гипокальциемии через год после ПТЭ. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия (N=150)	Нет гипокальциемии (N=132)	p-value
Возраст, лет	50 [41; 58]	50 [42; 56,75]	0,9974
Возраст на момент начала ЗПТ, лет	42 [33,25; 51]	42 [32; 50]	0,9423
Общий стаж ЗПТ, месяцев	73 [46,5; 125]	89 [48; 134]	0,3194
Диализный стаж, месяцев	73,5 [48,25; 125]	89 [48,75; 134]	0,3158

Среди специфических факторов риска значимыми были уровень ионизированного кальция крови и щелочной фосфатазы до ПТЭ, также уровень ионизированного кальция крови после ПТЭ – таблица 3.33.

Таблица 3.33. Связь гипокальциемии через год после ПТЭ и периоперационных лабораторных показателей минеральных и костных нарушений. Приведены медиана, первый и третий квартили.

Параметр	Гипокальциемия (N=150)	Нет гипокальциемии (N=132)	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	1,18 [1,1; 1,28]	1,23 [1,14; 1,3]	0,0373
Общий Ca до операции, ммоль/л	2,39 [2,26; 2,56]	2,47 [2,28; 2,58]	0,0885
Фосфор до операции, ммоль/л	2 [1,63; 2,26]	1,98 [1,62; 2,26]	0,8110
ПТГ до операции, пмоль/л	138,1 [95,05; 220,2]	136 [100; 188,4]	0,5456
Щелочная фосфатаза до операции, Ед/л	284 [147,1; 634]	166 [105,4; 257,4]	0,0141
β-Cross laps, нг/мл	5,18 [3,28; 5,93]	4,53 [3,71; 5,83]	0,6872
Ca^{2+} после операции, ммоль/л	0,79 [0,66; 0,95]	0,85 [0,72; 1,03]	0,0092
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	0,39 [0,22; 0,52]	0,37 [0,19; 0,5]	0,4161
ΔПТГ, пмоль/л	136,9 [85,8; 208;3]	130,1 [89,83; 173,2]	0,3449

Для выявления оптимальных пороговых значений количественный факторов риска мы провели ROC-анализ – рисунок 3.26.

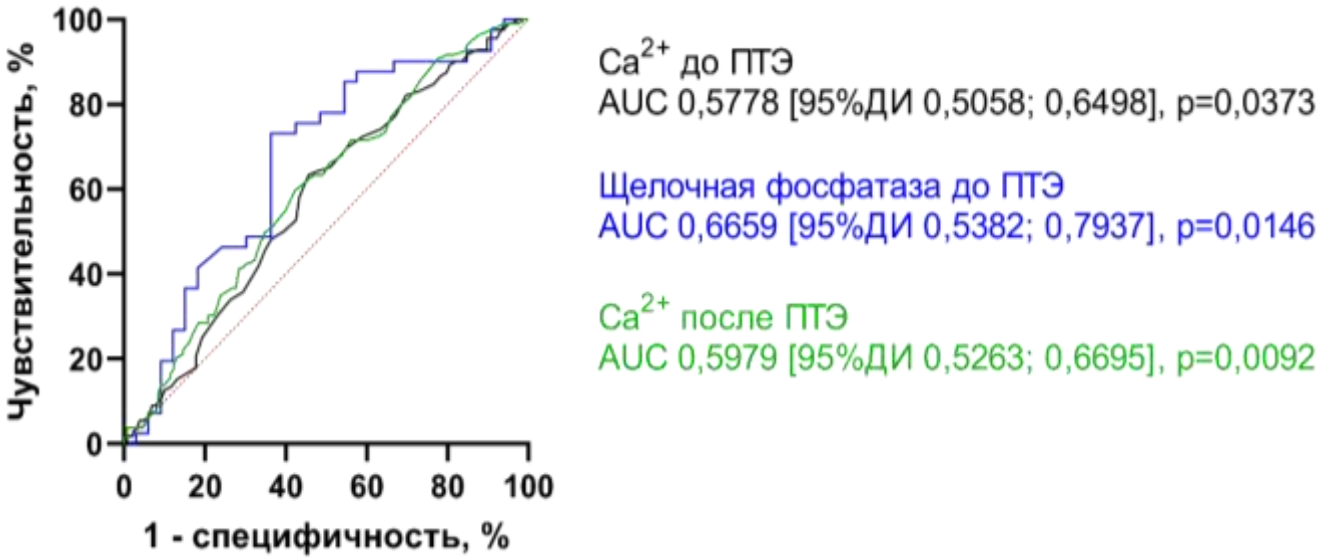

Рисунок 3.26. Скрининговая эффективность ионизированного кальция крови и щелочной фосфатазы до ПТЭ, а также ионизированного кальция крови после ПТЭ, для гипокальциемии через год после операции. Приведены площадь под ROC-кривой (AUC) и ее 95%ДИ. Красная пунктирная линия соответствует AUC=0,5.

Информативность полученных показателей представлена в таблице 3.34.

Все количественные показатели, приведенные в таблице 3.34, были статистически значимо связаны с риском развития гипокальциемии через год после ПТЭ. Максимальные значения индекса Юдена составили 0,1772 [95%ДИ 0,07323; 0,2791] для ионизированного кальция крови до ПТЭ, 0,3681 [95%ДИ 0,1737; 0,5322] для щелочной фосфатазы до ПТЭ, 0,1733 [95%ДИ 0,07664; 0,2617] для ионизированного кальция крови после ПТЭ.

Помимо представленных в таблице 3.34 оценок, мы оценили прогностическую ценность значения количественных показателей больше и меньше порогового. Для ионизированного кальция крови до ПТЭ PPV составило 0,6306 [95%ДИ 0,5379; 0,7146], а – NPV 0,5504 [95%ДИ 0,4643; 0,6335]; для щелочной фосфатазы до ПТЭ – PPV 0,6563 [95%ДИ 0,4831; 0,7959], а NPV 0,7143 [95%ДИ 0,5643; 0,8283]; для ионизированного кальция крови после ПТЭ – PPV 0,6303 [95%ДИ 0,5407; 0,7116], а NPV 0,5417 [95%ДИ 0,4526; 0,6281].

Таблица 3.34. Скрининговая информативность различных количественных показателей до и после ПТЭ. Приведены оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность, отношение рисков и шансов, а также 95%ДИ указанных оценок.

Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
Ca^{2+} до операции, ммоль/л	≤1,19 [≤1,11; ≤1,31]	0,5469 [0,4605; 0,6305]	0,6339 [0,5417; 0,7173]	1,403 [1,107; 1,788]	2,090 [1,249; 3,449]	0,0064
Щелочная фосфатаза, Ед/л	>216 [>138,6; >588,4]	0,6364 [0,4662; 0,7781]	0,7317 [0,5807; 0,8431]	2,297 [1,366; 4,005]	4,773 [1,829; 12,46]	0,0021
Ca^{2+} после ПТЭ, ммоль/л	≤0,81 [≤0,64; ≤1,02]	0,5769 [0,4910; 0,6584]	0,5963 [0,5025; 0,6836]	1,375 [1,088; 1,756]	2,014 [1,205; 3,314]	0,0094

Для оценки наиболее значимых факторов риска развития гипокальциемии через год после ПТЭ мы провели многофакторный анализ. Предполагаемыми факторами риска также были возраст на момент ПТЭ, пол, стаж ЗПТ, уровень ионизированного кальция по ПТЭ, уровень ПТГ до ПТЭ, уровень щелочной фосфатазы по ПТЭ, продолжительность госпитализации более семи дней (как бинарный категориальный предиктор), а также минимальное значение ионизированного кальция крови и потребность во внутривенном введения глюконата кальция (как бинарный категориальный предиктор) в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия модели. Все количественные предикторы включались в модель в нативном виде.

В итоговой модели значимым фактором риска развития гипокальциемии через год после ПТЭ было только минимальное значение ионизированного кальция крови в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ – таблица 3.35.

Таблица 3.35. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи специфических факторов риска и гипокальциемии через год после ПТЭ. χ^2=8,87, *df*=1, p=0,003, R_N^2=0,159.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ	p-value
Минимальное значение Ca^{2+} в позднем послеоперационном периоде после ПТЭ, ммоль/л	0,022	0,001; 0,356	0,007
Константа	19,141		0,013

На основе ROC-анализа мы определили оптимальное пороговое значение зависимой переменной (риска развития гипокальциемии через год после ПТЭ). Площадь под ROC-кривой составила 0,598 [95%ДИ 0,533; 0,661], p=0,0075. Оптимальной точкой «cut off», обеспечивающей наилучшую дискриминационную мощность модели, является >0,4538, что соответствовало индексу Юдена 0,1733 [95%ДИ 0,0638; 0,2492]. В случае, если расчетная вероятность гипокальциемии через год после ПТЭ больше порогового значения, риск этого осложнения значимо возрастает: RR=1,375 [95%ДИ 1,088; 1,756], OR=2,014 [95%ДИ 1,205; 3,314], p=0,0094.

Клинический пример 1.

Пациентка П., 1994 года рождения, поступила для выполнения плановой ПТЭ по поводу тяжелого ВГПТ в ноябре 2018 года. В анамнезе - аномалия развития мочевыводящей системы, неоднократные реконструктивные операции, исход в ХБП С5, ЗПТ гемодиализом начата в 2009 году. Исходно до операции: ПТГ 186

пмоль/л, Са общий 2,2 ммоль/л, Ca^{2+} - 1,31 ммоль/л, фосфор - 1,12 ммоль/л, ЩФ - 812 Ед/л. При КТ шеи с контрастом визуализируются четыре типично расположенные ОЩЖ диаметром до 1-1,2 см. По данным рентгенографии определяются участки деформации ребер (“бурые” опухоли). Выполнена субтотальная ПТЭ с оставлением части левой верхней ОЩЖ. Течение раннего послеоперационного периода осложнилось развитием гематомы в первые несколько часов после ПТЭ, выполнено её вскрытие и дренирование. Сразу после проведения ПТЭ пациентке установлен подключичный катетер справа, начата внутривенная инфузия глюконата кальция со скоростью 5 мл/ч. Лабораторно в первые сутки после ПТЭ отмечено снижение ПТГ до 15,5 пмоль/л, ионизированного кальция - до 1,01 ммоль/л. Несмотря на субкомпенсированную пероральными и внутривенными препаратами кальция гипокальциемию, к исходу первых суток после операции у пациентки отмечен эпизод симметричных болезненных тонико-клонических судорог нижних конечностей, после чего она отметила резкую боль и деформацию средней трети правого бедра. Рентгенологически - перелом правой бедренной кости в средней трети со смещением отломков, признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии скелета с наличием бурых опухолей в правой бедренной кости (рис.3.27). Выполнена ручная репозиция перелома, наложена гипсовая лонгетная повязка. Выписана на 16-е сутки после операции с рекомендациями продолжить прием препаратов кальция и активной формы витамина Д, на момент выписки ПТГ 11,2 пмоль/л, кальций ионизированный - 1,02 ммоль/л.

Рисунок 3.27. Рентгенография правого бедра пациентки П., 27 лет. На рентгенограмме на фоне выраженной гиперпаратиреоидной перестройки костной ткани определяется перелом правой бедренной кости со смещением отломков.

Клинический пример 2.

Пациент М., 1976 года рождения, в анамнезе - врожденная аномалия мочевыделительной системы (двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс) с исходом в ХБП С5 к 2016 году, ЗПТ гемодиализом начата в плановом порядке 13.02.2016г. Вторичный гиперпаратиреоз имел место на преддиализных стадиях ХБП (в 2014 остеобластокластома), к марту 2016г уровень иПТГ - 149 пмоль/л, по УЗИ визуализированы ОЩЖ более 1 см в диаметре. По данным КТ - признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии, множественные “бурые опухоли” в костях.

22.11.2016г выполнена тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией части правой верхней ОЩЖ в плечелучевую мышцу справа, ипсилатеральная лимфодиссекция слева, резекция рога тимуса слева. В послеоперационном периоде наблюдалась персистенция ВГПТ (уровень ПТГ 64 - 121 пмоль/л). Выполнена сцинтиграфия ОЩЖ, выявлен источник персистенции - аденома добавочной ОЩЖ слева, размерами 1,4 х 1,0 х 1,9 см. 25.04.2017г проведено повторное оперативное вмешательство - селективная ПТЭ. Дооперационный уровень ПТГ - 150,6 пмоль/л, общий кальций крови - 2,25 ммоль/л, ионизированный кальций - 1,04 ммоль/л, неорганический фосфор - 2,55 ммоль/л. В раннем послеоперационном периоде отмечено снижение ПТГ максимально до 3,9 пмоль/л в 1 сутки, ионизированного кальция до 0,87 ммоль/л в первые сутки, 0,75 ммоль/л на вторые и 0,71 ммоль/л на третьи сутки после ПТЭ. В дальнейшем пациент был выписан с рекомендациями перорального приема препаратов: альфакальцидол 1 мкг/сут, кальций Д3 Никомед 8 таб/сут. Несмотря на это, на 10 сутки после операции сохранялась тяжелая гипокальциемия - уровень Ca^{2+} 0,57 ммоль/л, пациента беспокоила выраженная мышечная слабость, онемение кистей, стоп. В связи с невозможностью увеличить дозу перорального кальция (жалобы на нарушение стула), к терапии был добавлен кальция глюконат в/в после процедур гемодиализа и в междиализные дни в объеме 30-50 мл за введение. Это позволяло устранять жалобы, хотя лабораторно гипокальциемия сохранялась в длительного времени - только два года спустя впервые отмечена нормализация уровня общего кальция крови, однако и в последующем сохранялась склонность к гипокальциемии (табл.3.36). Стоит отметить, что уровень ПТГ при этом не изменялся.

Таким образом, у пациента с исходно тяжелым ВГПТ, выраженной остеодистрофией, наблюдалась тяжелая гипокальциемия в раннем и позднем послеоперационном периоде после ПТЭ, которая существенно снижала качество жизни пациента - он был вынужден в течение года после операции ежедневно посещать диализный центр для проведения внутривенных инфузий глюконата кальция.

Таблица 3.36. Динамика лабораторных показателей пациента М. в отдаленном периоде после выполнения ПТЭ.

Время после ПТЭ	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизированный, ммоль/л	Фосфор неорганический, ммоль/л	ПТГ, пмоль/л
1 месяц	1,33	0,77	1,66	6,3
3 месяца	1,52	0,7	1,47	
6 месяцев	1,57	0,72	2	8,6
1 год	1,97	0,88	2,8	8,9
2 года	2,12	0,9	2,49	5,5
3 года	2,0	0,93	2,65	7,8
4 года	2,06		1,86	8,2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глобальное бремя хронической болезни почек неуклонно растет: согласно прогнозам, к 2040 году ХБП будет являться пятой лидирующей причиной снижения продолжительности жизни (years of life lost) [170]. Соответственно этому растет и количество пациентов с терминальной стадией ХБП, нуждающихся в заместительной почечной терапии. По данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, на начало 2019 года в нашей стране количество пациентов, получающих заместительную почечную терапию тем или иным методом, составляло 54953 человека [1].

Вторичный гиперпаратиреоз является одним из наиболее распространенных состояний, осложняющих течение ХБП. По результатам крупнейшего эпидемиологического исследования DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), включающего данные более чем 35000 пациентов с ХБП, в подавляющем большинстве стран мира, начиная с 1996 года растет количество пациентов, имеющих повышенный уровень ПТГ [157]. В частности, по данным DOPPS, в 2016 году каждый третий пациент, получающий ЗПТ в Российской Федерации, имел уровень ПТГ выше 600 пг/мл [16]. Существуют колебания частоты распространенности ВГПТ в различных географических регионах (от 11,5% пациентов диализных центров в Японии до 54,2% в Канаде имеют уровень ПТГ более 300 пг/мл), обусловленные различной локальной практикой его ведения, а также доступностью медикаментозного лечения [61]. С целью выявления распространенности минеральных и костных нарушений среди диализных пациентов Северо-Западного региона России, нами ранее был проведен сплошной скрининг, который охватил 1594 пациента из 19 диализных центров [5]. Данное исследование подтвердило высокую распространенность ВГПТ: так, 60% пациентов имели уровень ПТГ более 300 пг/мл, а 29% пациентов - более 600 пг/мл.

Неблагоприятные последствия ВГПТ включают нарушение структуры кости и высокий риск переломов, кальцификацию мягких тканей и сосудистую кальцификацию, что приводит к повышенному риску смерти от всех причин по

сравнению с общей популяцией [21, 112, 156]. Помимо этого, ряд симптомов ВГПТ, таких как кожный зуд, боли в костях или синдром беспокойных ног, могут существенно снижать качество жизни диализных пациентов.

Медикаментозная терапия ВГПТ сегодня имеет в своем арсенале эффективные препараты, способные при своевременном применении предупредить развитие осложнений. Однако при наличии тяжелого, резистентного к медикаментозному лечению ВГПТ единственным методом коррекции остается оперативное вмешательство - паратиреоидэктомия [91]. Потребность в оперативном лечении ВГПТ остается стабильной на протяжении последних лет, и составляет 5,5 на 1000 пациентов, находящихся на ЗПТ [83]. Выполнение ПТЭ доказанно снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость и риск возникновения патологических переломов, а также оказывает ряд других положительных эффектов (снижение уровня фосфатов сыворотки, улучшение течения эритропоэтин-резистентной анемии, улучшение нутриционного статуса, улучшение качества жизни пациентов) [2, 11, 126, 160]. Выполнение ПТЭ в целом достаточно безопасно при условии, что операция проводится узкопрофильным хирургом, специализирующимся на хирургии щитовидной и паращитовидной желез: риски хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде не превышают 5% [155].

Наиболее частым терапевтическим осложнением послеоперационного периода после выполнения ПТЭ является «синдром голодной кости», манифестирующий быстро развивающейся гипокальциемией различной степени тяжести. Причиной этого состояния является активная реминерализация костной ткани после устранения супрессивного влияния ПТГ: бесконтрольный захват остеобластами костной ткани кальция и фосфора из кровотока [74]. Чаще всего возникновению синдрома голодной кости предшествует выраженная гиперпаратиреоидная остеодистрофия или высокообменная болезнь кости. Клинические проявления тяжелой гипокальциемии обычно наблюдаются при снижении уровня кальция сыворотки крови менее 1,9 ммоль/л и включают парестезии, судороги мышц вплоть до развития тетании; затруднения дыхания,

вызванные ларингоспазмом (стридор); нарушения ритма сердца. Частота синдрома голодной кости при ПТЭ по поводу ВГПТ по данным литературы варьирует в довольно широких пределах – от 28% до 88% в зависимости от критериев постановки диагноза [65, 87], а продолжительность гипокальциемии может составлять недели и месяцы. Коррекция послеоперационной гипокальциемии проводится путем назначения пероральных и парентеральных препаратов кальция. Важной с практической точки зрения является возможность использования каких-либо относительно рутинных показателей в повседневной практической деятельности в качестве предикторов прогноза развития гипокальциемии после ПТЭ. В существующих исследованиях, направленных на изучение факторов риска развития синдрома голодной кости после ПТЭ у пациентов на ЗПТ, получены противоречивые результаты, что связано с тем, что большинство опубликованных работ включало сравнительно небольшие количество наблюдений (60-170 пациентов). Нет единого мнения по поводу того, влияет ли на частоту развития синдрома голодной кости пол и возраст пациентов, модальность и стаж заместительной почечной терапии, тип выполняемого оперативного вмешательства, предоперационный прием кальцимиметиков [87, 159, 168, 171]. В большинстве исследований показана связь тяжелой гипокальциемии с некоторыми лабораторными показателями (дооперационный уровень ПТГ, общего кальция, щелочной фосфатазы), однако во многих из них данная связь становится не значимой при включении показателей в многофакторные модели, т.е. нельзя рассматривать их в качестве независимых предикторов развития синдрома голодной кости [50, 97, 153, 159, 164, 171]. Также крайне противоречивы данные относительно пороговых значений лабораторных показателей, при которых риск развития тяжелой гипокальциемии достоверно повышается.

У ряда пациентов гипокальциемия сохраняется и в отдаленном периоде после ПТЭ, требует постоянного приёма препаратов кальция и активного витамина Д, что, в свою очередь, повышает риск развития низкообменной (адинамической) болезни кости и прогрессирования сосудистой кальцификации [143]. Нам известна только одна работа, посвященная изучению продолжительности и факторов риска

персистенции гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ по поводу ВГПТ, однако количество наблюдений в ней невелико [46].

Таким образом, существующие пробелы в понимании факторов риска и возможностей прогноза развития гипокальциемии как в раннем, так и в отдаленном периоде у пациентов на ЗПТ после выполнения ПТЭ, явились поводом для проведения настоящего исследования.

Целью исследования было выявить наиболее значимые факторы риска развития гипокальциемии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов на программном диализе, перенесших паратиреоидэктомию по поводу вторичного гиперпаратиреоза. Для достижения цели мы последовательно решали определенные задачи. На первом этапе мы оценили распространенность и длительность персистенции умеренной и тяжелой гипокальциемии на ранних сроках после оперативного вмешательства и в отдаленном периоде. Следующим этапом был проведен анализ факторов, потенциально влияющих на развитие этого состояния, а также на их основе разработан способ прогнозирования риска гипокальциемии в ранние сроки после ПТЭ.

Отделение эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий СПбГУ им. Н.И.Пирогова – лидирующий мировой центр, в котором из более чем 6000 ежегодно выполняемых оперативных вмешательств до 350 проводятся пациентам с ХБП С5Д и вторичным гиперпаратиреозом. Настоящая работа была проведена в отделениях эндокринной хирургии, отделении нефрологии и диализа СПбГУ и обобщает результаты лечения 746 пациентов. Протокол настоящего исследования получил одобрение локального Комитета по биомедицинской этике Клиники Высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ (протокол № 06/20 от 18.06.2020г).

Нами проведено ретроспективное обсервационное исследование, в которое было включено 746 совершеннолетних пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение хроническим диализом, которым была выполнена ПТЭ по поводу ВГПТ в период с 2011 по 2019 год, и в отношении которых имелись достоверные сведения об анамнезе и катамнезе.

На основе данных из медицинской информационной системы «Эконбол-3» была составлена база данных, содержащая информацию о: демографических показателях, данных анамнеза (стаж ЗПТ, факт выполнения АТП в прошлом, сведения о предшествующей терапии МКН-ХБП), исходные лабораторные показатели МКН-ХБП (уровень ПТГ, общего и ионизированного кальция, фосфора сыворотки, ЩФ, бета-кросслапс), данные госпитального периода (тип операции, продолжительность госпитализации, данные о динамике лабораторных показателей в течение первых четырех дней после ПТЭ, потребность в назначении препаратов кальция). Данные о результатах ПТЭ были дополнены при помощи информации из центров гемодиализа, а также выписных эпикризов, если пациенты получали лечение в других стационарах или амбулаторных центрах: показатели общего кальция, ПТГ и фосфора сыворотки через 3, 6, 9, 12 месяцев, 2, 3, 4, 5-6 лет после операции.

Основными конечными точками для раннего послеоперационного периода были: факт тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ (определяемой как уровень ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л), тяжелая гипокальциемия в течение всех четырех дней после ПТЭ и факт продолжительности стационарного пребывания более семи дней. В отдаленном периоде наибольший интерес для нас представлял год после перенесенной ПТЭ, так как к этому моменту, как правило, у большинства пациентов уровень общего кальция возвращается в диапазон нормальных значений. Основной конечной точкой в позднем периоде был факт гипокальциемии (определяемой как уровень общего кальция крови менее 2,1 ммоль/л).

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена паратиреоидэктомия в тотальном или субтотальном варианте. Показания к ПТЭ при тяжелом течении вторичного ГПТ определяли в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями (Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек [117]) на основе динамического наблюдения и комплексной оценки клинической и лабораторной симптоматики. Выбор объема оперативного вмешательства (субтотальная или тотальная ПТЭ с

аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ в плечелучевую мышцу) осуществлял оперирующий хирург индивидуально в каждом конкретном случае. Во многих случаях окончательное решение было выбрано интраоперационно, что также предписано вышеупомянутыми клиническими рекомендациями.

Лабораторное обследование в раннем послеоперационном периоде включало определение ПТГ и ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-3 сутки после операции, у части пациентов проводилось определение общего кальция и неорганического фосфора сыворотки. Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция в послеоперационном периоде проводилось в соответствии с локальной практикой отделения эндокринной хирургии, разработанной на основании клинических рекомендаций [117]. Начиная с первого послеоперационного дня, все пациенты получали альфакальцидол в дозе 2 мкг/сут, кальция карбонат в дозе 4 г/сут в пересчете на элементарный кальций перорально, дальнейшая коррекция дозы определялась динамикой уровня ионизированного кальция крови. При возникновении симптомов гипокальциемии дополнительно болюсно вводили 10% раствора кальция глюконата в объеме 20-40 мл. После выписки из стационара коррекция терапии проводилась лечащим врачом отделения диализа на основе ежемесячного контроля общего и/или ионизированного кальция крови.

Медиана возраста больных составила 48 лет [Q1-Q3: 39; 56; от 19 до 79]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 51,9%, при этом женщины были старше мужчин: 51 год [Q1-Q3: 41; 58; от 19 до 79] против 46 лет у мужчин [Q1-Q3: 37; 54; от 19 до 79], p=0,0002. 96,7% пациентов получали лечение программным ГД, а 3,3% (22 из 676) – программным перитонеальным диализом. Медиана общего стажа ЗПТ составила 91 месяц [Q1-Q3: 50; 134,5; от 0 до 320]. При этом 11% пациентов перенесли в прошлом трансплантацию почки и вернулись к терапии диализом. Медиана периода между возобновлением терапии диализом и первой операцией по поводу вторичного ГПТ у этих пациентов составила 54,5 месяца [Q1-Q3: 23,25; 102; от 5 до 234]. С учетом вычета времени сохранной функции почечного аллотрансплантата, медиана стажа терапии диализом во всей

когорте пациентов в исследовании составила 86 месяцев [Q1-Q3: 48; 131; от 0 до 290]. Медиана возраста на момент начала ЗПТ составила 40 лет [Q1-Q3: 29; 49; от 8 до 77]. Медиана общей продолжительности ЗПТ составила 91 месяц [Q1-Q3: 50; 134,5; от 0 до 320], медиана диализного стажа – 86 месяцев [Q1-Q3: 48; 131; от 0 до 290], медиана возраста на момент начала ЗПТ – 40 лет [Q1-Q3: 29; 49; от 8 до 77].

Закономерно, на предоперационном этапе у всех пациентов наблюдались высокие значения ПТГ (медиана 131,7 пмоль/л, [Q1-Q3: 95,93; 198,9; от 33,9 до 1093]) и общего фосфора сыворотки (медиана 2,01 ммоль/л [Q1-Q3:1,66; 2,34; от 0,68 до 3,53]), медиана значений общего кальция крови составила 2,47 ммоль/л [Q1-Q3: 2,32; 2,6; от 1,7 до 3,29], ионизированного кальция - 1,22 ммоль/л [[Q1-Q3: 1,14; 1,3; от 0,66 до 1,91], щелочной фосфатазы - 187,6 ЕД/л [Q1-Q3:124,2; 488,4; от 42,1 до 3342], β-Crosslaps - 5 нг/мл [Q1-Q3: 3,49; 5,97; от 0,42 до 18].

Первыми нашими задачами были анализ частоты развития, факторов риска и длительности персистенции тяжелой гипокальциемии как проявления синдрома «голодной кости» после ПТЭ. Развитие тяжелой гипокальциемии определяли как снижение концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,9 ммоль/л в течение 1-4 дня после операции. Из рисунка 3.1, где прослежена динамика концентрации ионизированного и общего кальция в раннем послеоперационном периоде, отчётливо видно, что более чем у половины пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалась гипокальциемия. При этом, если проследить ход серых полупрозрачных линий, обозначающих индивидуальную динамику, становится очевидно, что у многих пациентов уровень кальция так и не вернулся к нормальным значениям. У некоторых пациентов уровень ионизированного кальция крови в течение первых четырех суток, несмотря на проводимые меры, снижался до 0,37-0,4 ммоль/л, а уровень общего кальция – до 0,68-0,71 ммоль/л.

Уровень ионизированного кальция в течение первых четырех дней после ПТЭ оставался нормальным только у 20% пациентов. Всего гипокальциемия (ионизированный кальций крови менее 0,9 ммоль/л) на 2 или 3 сутки была отмечена у 76,7% пациентов. Всего же в течение первых четырёх суток у 92,7% пациентов

хотя бы в один из дней была зафиксирована гипокальциемия (ионизированный кальций крови менее 0,9 ммоль/л или общий кальций менее 2,1 ммоль/л). Причем, как видно по рисунку 3.2, вероятность гипокальциемии постепенно возраста от первого к 4 дню раннего послеоперационного периода. Так, в первый день низкий уровень ионизированного кальция крови имели 52% пациентов, в второй – 59%, на третий – 64%, а на четвертый – 67%. У 10,2% пациентов гипокальциемия (по ионизированному кальцию крови) была отмечена в течение только одного дня, у 8,6% – в течение двух дней, у 16,6% – в течение трех дней, у 44,6% – в течение всех четырех дней. Таким образом, частота длительно персистирующей гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде была очень высока.

При персистирующей гипокальциемии вероятность нормализации уровня ионизированного кальция крови на вторые сутки составила 4,2%, на третьи сутки –4,1%, на четвертые сутки – 6,5%. Таким образом, очевидно, что выжидательная тактика в отношении начала заместительной терапии препаратами кальция не является оправданной – вероятность спонтанной нормализации уровня кальция крайне мала, и если гипокальциемия развивается на первые сутки после ПТЭ, то она потребует лечения на протяжении всего раннего послеоперационного периода.

В позднем послеоперационном периоде (3 месяца после ПТЭ и далее) частота гипокальциемии (общий кальций крови менее 2,1 ммоль/л) также была высока. У 81,5% была отмечена гипокальциемия, а у 59,1% пациентов – тяжелая гипокальциемия (общий кальций крови менее 1,9 ммоль/л). Как следует из рисунка 3.4, частота гипокальциемии постепенно снижалась с 60,1% через три месяца после ПТЭ до 42,2% ко второму году после ПТЭ и далее оставалась относительно стабильной: 50,8%-47,8%. У 33,2% пациентов гипокальциемия регистрировалась на протяжении всего первого года после ПТЭ, при этом у 13,7% была отмечена тяжелая гипокальциемия на протяжении всего первого года после ПТЭ. При персистирующей гипокальциемии вероятность, что сохранится через 6 месяцев составила 77,8%, через девять месяцев – 77,7%, через двенадцать месяцев – 79,2%. Вероятность выявления гипокальциемии через 2, 3, 4, или 5 лет после ПТЭ в разовом анализе у случайно выбранного пациента составила 28,7%, а у 14,5%

гипокальциемия сохранялась на протяжении всех 5-6 лет после ПТЭ [125]. Таким образом, при существующих руководящих принципах коррекции фосфорно-кальциевого обмена после ПТЭ при ВГПТ, вероятность самопроизвольной нормализации уровня кальция крови в отдаленном послеоперационном периоде низка, что диктует необходимость дополнительного терапевтического вмешательства.

В следующем этапе исследования мы сосредоточили свое внимание на выявление факторов риска для трех конечных точек: гипокальциемия на второй или третий день, гипокальциемия на протяжении всех четырех дней раннего послеоперационного периода и продолжительность госпитализации более семи дней.

Среди неспецифических факторов риска значимыми были возраст на момент ПТЭ, возраст начала ЗПТ (таблица 3.1). При этом связь этих показателей с уровнем ионизированного кальция крови в послеоперационном периоде была прямая, умеренная (рисунок 3.6). Возраст на момент ПТЭ ≤42 лет [95%ДИ ≤38; ≤50] и возраст начала ЗПТ ≤49 лет [95%ДИ ≤33; ≤57] увеличивали риск гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде: RR=1,175 [95%ДИ 1,08; 1,273] (p<0,0001) и RR=1,232 [95%ДИ 1,097; 1,415] (p=0,0008) соответственно. Это может быть связано с тем, что у пациентов более молодого возраста в целом наблюдается сравнительно более высокая скорость обмена в костной ткани, подобная связь была также отмечена ранее в некоторых работах [54, 171]. Стоит отметить, однако, что при этом в ряде работ не было продемонстрировано убедительной связи возраста с выраженностью синдрома “голодной кости”, что, по-видимому, обусловлено сравнительно меньшим объемом выборки [50, 153, 159].

Риск развития гипокальциемии не был статистически значимо связан с общим стажем ЗПТ, диализным стажем, полом, модальностью ЗПТ, фактом успешной трансплантации почки в прошлом. Отсутствие статистически значимой связи диализного стажа и общего стажа ЗПТ с риском развития

тяжелой гипокальциемии вполне закономерно: с точки зрения патогенеза ВГПТ гораздо более важным фактором является длительность персистенции

тяжелой его формы, которая далеко не всегда коррелирует с продолжительностью ЗПТ: так, некоторые пациенты могут демонстрировать осложнения тяжелого ВГПТ в виде малоэнергетических переломов, разрывов/отрывов сухожилий крупных мышц ещё на додиализной стадии ХБП. В то же время, пациенты, имеющие адинамическую костную болезнь как фенотип минеральных и костных нарушений при ХБП, не склонны к изменению этого фенотипа даже на протяжении длительного времени, проведенного на ЗПТ. Немаловажна также предшествующая медикаментозная коррекция ВГПТ, комплаентность пациента в отношении приема антипаратиреодных препаратов и своевременность выполнения ПТЭ. Таким образом, не следует ожидать более низких значений уровня кальция у пациентов, длительно получающих ЗПТ, а также превентивно увеличивать нагрузку элементарным кальцием в послеоперационном периоде для них. Очевидно, что вышеупомянутые факторы способствуют развитию и персистенции высокообменной костной болезни, в то время как пол, модальность ЗПТ и факт выполнения пациенту трансплантации почки никак не влияют на неё, чем и объясняется отсутствие связи их с развитием тяжелой послеоперационной гипокальциемии.

Среди лабораторных показателей минеральных и костных нарушений на дооперационном этапе значимыми факторами риска были: уровень ионизированного и общего кальция крови, ПТГ, ЩФ, но не фосфора и β-Crosslaps (таблица 3.2). Уровень общего кальция до ПТЭ ≤2,53 ммоль/л [95%ДИ ≤2,3; ≤2,67], ионизированного кальция ≤1,19 ммоль/л [95%ДИ ≤1,16; ≤1,28], ПТГ >140,3 пмоль/л [95%ДИ>132,8; >185,2] и ЩФ >165,6 Ед/л [95%ДИ >114,3; >356] увеличивали риск гипоькациемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ: RR=1,139 [95%ДИ 1,033; 1,271] (p=0,0123), RR=1,256 [95%ДИ 1,155; 1,368] (p<0,0001), RR=1,31 [95%ДИ 1,206; 1,430] (p<0,0001), RR=1,632 [95%ДИ 1,329; 2,097] (p<0,0001) соответственно.

В соответствии с интуитивной логикой, у пациентов, демонстрирующих тяжелую гипокальциемию после ПТЭ, уровень общего и ионизированного кальция до ПТЭ был ниже. С одной стороны, более низкий исходный уровень общего и

ионизированного кальция сыворотки формально может быть фактором риска тяжелого синдрома “голодной кости”, что находит подтверждение в ряде публикаций [50, 153, 159, 164]. При этом предоперационная гиперкальциемия, напротив, служит в этом отношении протективным фактором [87]. С другой стороны, в нашем исследовании медианы этих показателей (общего и ионизированного кальция) лежали в пределах нормальных значений в обеих группах. Таким образом, можно утверждать, что снижение общего или ионизированного кальция до ПТЭ ниже нормы существенно увеличивает риск тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Однако если эти показатели лежат в пределах нормальных значений, несмотря на выявленную статистическую значимость различий этих показателей в группах, ее сложно признать клинически значимой. Об этом также свидетельствуют небольшие значения разности медиан и небольшая площадь под ROC кривой (рисунок 3.19) [4].

Одним из основных факторов риска развития тяжелой гипокальциемии после ПТЭ является тяжелое течение ВГПТ, лабораторным проявлением которого являются большие уровни ПТГ и ЩФ как маркеров высокообменной костной болезни. Высокий уровень ПТГ до операции стимулирует активность остеобластов, вырабатывающих ЩФ, что обусловливает полученную нами тесную корреляцию этих показателей. Чем более выраженными являются исходные изменения костной ткани, тем более интенсивно происходит её реминерализация после устранения супрессивного влияния ПТГ в ходе операции, что сопровождается бесконтрольным захватом остеобластами кальция и фосфатов из кровотока [74]. Таким образом, степень исходной остеодистрофии, косвенно оцениваемая с помощью маркеров костного метаболизма (ПТГ, ЩФ), определяет тяжесть синдрома “голодной кости” в послеоперационном периоде.

Схожие с нашими результаты получены и в ряде других работ, [50, 97, 159, 171], однако, существуют и исследования, не только не продемонстрировавшие отсутствие связи тяжести гипокальциемии с исходным уровнем ЩФ [153, 164], но и даже показавшие протективный её эффект [158]. Различия в результатах могут

быть отчасти объяснены различным состоянием костного метаболизма у включенных в исследования пациентов, а также сравнительно небольшими объемами выборки.

В отличие от ЩФ как неспецифичного маркера костной формации, β-Crosslaps, или С-концевой фрагмент телопептида коллагена I типа, является специфическим маркером костной резорбции [29]. Поскольку при высокообменной костной болезни равноускорены как процессы новообразования, так и разрушения костной ткани, было неожиданным полное отсутствие связи риска тяжелой гипокальциемии с уровнем β-Crosslaps в нашем исследовании. [4,122]. Кроме того, исходный уровень β-Crosslaps слабо коррелировал с значениями ЩФ, а корреляция с предоперационным уровнем ПТГ отсутствовала. С наибольшей вероятностью это может быть объяснено ретенцией телопептидов при ХБП – в отличие от ЩФ, путь их выведения преимущественно почечный [38].

30,6% пациентов на дооперационном этапе получали терапию цинакальцетом. Факт приема цинакальцета не был связан с риском гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде (RR=1,047 [95%ДИ 0,9462; 1,146], p=0,3837) [123], несмотря на доказанное по результатам биопсии кости снижение обмена в костной ткани, развивающееся при продолжительном его приеме [106]. Однако, закономерно, что при тяжелом течении ВГПТ ослабевает супрессивное действие цинакальцета не только на уровень ПТГ, но и, как следствие, на скорость обменных процессов в кости.

После ПТЭ значимыми факторами риска тяжелой гипокальциемии были разность ионизированного кальция и ПТГ в абсолютных единицах до и после операции, но не значения ПТГ после операции, степень снижения ПТГ в ходе операции (в % от исходного). Разность значений ионизированного кальция >0,31 ммоль/л [95%ДИ >0,23; >0,43] и ПТГ >111 пмоль/л [95%ДИ >90,91; >136,1] до/после операции статистически значимо увеличивала риск гипокальциемии: RR=1,736 [95%ДИ 1,51; 2,034] (p<0,0001), RR=1,315 [95%ДИ 1,197; 1,459] (p<0,0001).

Таким образом, степень снижения ПТГ в ходе операции ассоциирована с развитием тяжелой гипокальциемии, но при этом важна разность ПТГ до/после операции в абсолютных значениях, но не относительная степень его снижения. Иными словами, среди пациентов, демонстрирующих снижение ПТГ после ПТЭ до крайне низких значений, тяжелая гипокальциемия вероятнее случится у тех, чей исходный уровень ПТГ выше. В связи с этим возможным способом профилактики этого осложнения может являться введение препарата рекомбинантного ПТГ в раннем послеоперационном периоде, что требует проведения дополнительных исследований.

Выраженность снижения ионизированного кальция крови после ПТЭ (разность между исходным и послеоперационным уровнем) закономерно умеренно коррелировала с выраженностью снижения ПТГ – рисунок 3.11 (слева). Также наблюдалась тесная корреляционная связь разности ионизированного кальция с исходными значениями ПТГ, ЩФ, но не β-Crosslaps (рисунок 3.13), что также может быть объяснено отсутствием информативности его как маркера костной резорбции с учетом ретенции при ХБП.

Одним из предположений, которое не подтвердилось в рамках данной работы, была возможная связь тяжести гипокальциемии с выполнением тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией. Наиболее крупное исследование, в котором также была оценена связь типа выполненного оперативного вмешательства с развитием синдрома «голодной кости», включало 260 пациентов [84]. В этой работе выполнение субтотальной ПТЭ было ассоциировано с более благоприятным течением послеоперационного периода, однако в качестве суррогатного показателя тяжести синдрома «голодной кости» авторы использовали продолжительность госпитализации, что может иметь некоторые ограничения. В проведенном нами исследовании тип операции не был статистически значимо связан с риском развития гипокальциемии: субтотальная / тотальная ПТЭ RR=1,047 [95%ДИ 0,9537; 1,14], p=0,3702 [6]. Полученные нами результаты убедительно доказывают, что выбор хирургом субтотального варианта ПТЭ не снижает риск развития

тяжелой послеоперационной гипокальциемии и не должен рассматриваться в качестве профилактики этого осложнения.

Исходно, начиная с первого послеоперационного дня, все пациенты получали альфакальцидол в дозе 2 мкг/сут, кальция карбонат в дозе 4 г/сут в пересчете на элементарный кальций перорально, дальнейшая коррекция дозы определялась динамикой уровня ионизированного кальция крови. 53,2% пациентов требовали дополнительного болюсного введения 10% раствора кальция глюконата в объеме 20-40 мл для купирования симптомов гипокальциемии. Факт внутривенного введения глюконата кальция был положительно связан с риском развития гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ (RR=1,193 [95%ДИ 1,094; 1,309], OR=2,135 [95%ДИ 1,465; 3,112], p<0,0001), что в целом ожидаемо: пациенты с гипокальциемией требовали более агрессивной терапии.

У 44,6% (N=145) гипокальциемия была отмечена в течение всех четырех ней несмотря на все проводимые процедуры. Факторы риска длительной персистенции (все четыре дня) гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде, в целом, были схожи с факторами риска появления гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде как таковой, поэтому мы не будет подробно рассматривать их в заключении.

Мы также провели однофакторный анализ факторов риска длительной госпитализации (более медианной продолжительности). Ни возраст на момент ПТЭ, ни возраст на момент начала ЗПТ, ни пол, ни модальность ЗПТ, ни факт успешной трансплантации почки в прошлом, ни факт приема цинакальцета не были значимыми факторами риска пролонгированного стационарного пребывания.

Значимыми факторами риска длительной госпитализации были общий стаж ЗПТ, диализный стаж, уровень фосфора, ПТГ, ЩФ и β-Crosslaps до ПТЭ. Стоит отметить, что связь разности значений фосфора сыворотки до/после ПТЭ с потребностью в внутривенной кальциевой поддержке была также отмечена Kang и соавторами [78]. Очевидно, в данном случае повышенный уровень фосфора также отражает повышенный уровень резорбции костной ткани вследствие гиперпаратиреоидной её перестройки.

Значение общего стажа ЗПТ более 43месяцев [95%ДИ >33; >148,38], диализного стажа более 43 месяцев [95%ДИ >33; >131], фосфора сыворотки более 1,91 ммоль/л [95%ДИ >1,34; >1,96], ПТГ более 152,4 пмоль/л [95%ДИ >83,9; >194,7], ЩФ более 231,8 Ед/л [95%ДИ >142,9; >605,1], и β-Crosslaps более 3,9 нг/мл [95%ДИ >2,94; >5,66] статистически значимо увеличивали риск госпитализации более семи дней: RR=1,494 [95%ДИ 1,18; 1,935] (p=0,0005), RR=1,516 [95%ДИ 1,191; 1,977] (p=0,0004), RR=1,333 [95%ДИ 1,096; 1,637] (p=0,0039), RR=1,391 [95%ДИ 1,185; 1,63] (p<0,0001), RR=1,56 [95%ДИ 1,15; 2,124] (p=0,0062), RR=1,747 [95%ДИ 1,179; 2,774] (p=0,0054) соответственно.

Среди показателей в позднем послеоперационном периоде, как же как и для гипокальциемии на вторые или третьи сутки после или длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ, значимыми факторами риска были разность значений ионизированного кальция и ПТГ до/после операции, значения которых более 0,48 ммоль/л [95%ДИ >0,44; >0,55] и более 163,6 пмоль/л [95%ДИ >89; >216,7] соответственно увеличивали риск длительной госпитализации: RR=1,805 [95%ДИ 1,549; 2,086] (p<0,0001), RR=1,546 [95%ДИ 1,314; 1,815] (p<0,0001) соответственно. Потребность внутривенного введения глюконата кальция была положительно связана с фактом длительной госпитализации (RR=1,795 [95%ДИ 1,508; 2,149], p<0,0001). Например, пациенты требовавшие введения более 10 г и 20 г кальция суммарно имели значительно повышенный риск госпитализации более семи дней: RR=3,88 [95%ДИ 2,507; 6,108], p<0,0001; RR=9,79 [95%ДИ 3,795; 25,74], p<0,0001 соответственно.

На вероятность развития неблагоприятных состояний (анализируемых нами конечных точек в раннем послеоперационном периоде: тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ, тяжелой гипокальциемии на протяжении всех четырех дней раннего послеоперационного периода и длительной госпитализации – более семи дней) многие факторы оказывают синергичное влияние. Вместе с тем, если принять во внимание их совокупное действие, влияние одних факторов существенно сильнее, чем других. Таким образом интересно оценить совокупное действие факторов риска в многофакторном анализе.

На первом этапе многофакторного анализа нашей целью был не прогноз развития определенных исходов, а сопоставление силы влияния (в качестве меры которой использовали OR – экспоненты регрессионных коэффициентов) на вероятность исхода различных факторов риска. Для преодоления данного ограничения нами была применена процедура стандартизации предикторов. Таким образом все количественные предикторы были выражены в одних и тех же единицах: единицах их изменчивости (стандартных отклонениях). На этом этапе модели строились с принудительным включением предикторов.

Среди неспецифических факторов риска значимым фактором риска, увеличивающими вероятность тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ, был возраст на момент операции, но не стаж ЗПТ и пол (таблица 3.16). Это в очередной раз подтверждает, что молодые пациенты наиболее склонны к развитию гипокальциемии. При этом стаж ЗПТ не важен, так как не связан напрямую с длительностью и тяжестью существования ВГПТ у конкретного пациента, равно как не влияет на это и пол. Вероятно, изучение пола как фактора риска гипокальциемии после ПТЭ проводилось по аналогии с первичным гиперпаратиреозом, где он является классическим предиктором синдрома “голодной кости”. Однако стоит отметить, что при первичном гиперпаратиреозе имеет место выраженное отличие половозрастного состава выборки от пациентов с ВГПТ: главным образом, заболеванию подвержены женщины постменопаузального возраста [173].

Поскольку нами неоднократно были получены свидетельства в пользу того, что возраст на момент ПТЭ является важным фактором риска развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде (что согласуется с данными Yang [171], Goldfarb [54] и Kritmetapak [87]), мы включали этот фактор во все последующие модели. Кроме того, мы включали и пол, так как некоторыми исследователями всё отмечена важность его в качестве предиктора [87, 171].

При дальнейшем анализе мы установили, что одним из наиболее важных факторов риска развития гипокальциемии является уровень щелочной фосфатазы. В модели, включающей пол, возраст, уровень ионизированного кальция и ПТГ

значимыми факторами риска были возраст и уровень ПТГ до ПТЭ (таблица 3.17), однако после включения в модель уровня щелочной фосфатазы до ПТЭ значимыми факторами риска остались только уровень ионизированного кальция и щелочной фосфатазы по ПТЭ (таблица 3.18). Таким образом, включение в модель ЩФ нивелирует значимость других факторов риска (возраст, предоперационный уровень ПТГ крови), что говорит о данном показателе как о наиболее важном предикторе, предрасполагающем к развитию тяжелого СГК после операции. [6].

При этом, в других моделях (таблицы 3.19 и 3.20) уровень β-Crosslaps не был связан с риском тяжелой гипокальциемии. Как уже было упомянуто нами выше, наибольшее вероятным объяснением этому может служить факт ретенции телопептидов при ХБП. Действительно, если обратить внимание на представленные в таблице 2.1 данные о дооперационном уровне β-Crosslaps во всей когорте пациентов, можно убедиться в том, что у подавляющего большинства он монотонно высок и превышает верхнюю границу нормального диапазона значений минимум в три раза. Это косвенно свидетельствует о том, что у пациентов на ЗПТ β-Crosslaps не является надежным маркером состояния костного обмена [122].

Факторы риска развития длительно персистирующей (все четыре первых дня раннего послеоперационного периода) тяжелой гипокальциемии отличались тем, что в модели, включающей пол, возраст на момент ПТЭ, уровень ионизированного кальция крови до ПТЭ значимыми факторами риска были только возраст на момент ПТЭ и уровень ПТГ до ПТЭ, но не уровень ионизированного кальция до ПТЭ (таблица 3.22). При этом после включения в модель значимыми факторами риска остались уровень ионизированного кальция до ПТЭ и уровень щелочной фосфатазы до ПТЭ.

В многофакторном анализе с риском госпитализации более семи дней статистически значимо был связан уровень ПТГ до ПТЭ (таблица 3.24), а также уровень β-Cross laps (таблица 3.25). Однако, как и в случае с предыдущими событиями интереса (тяжелая гипокальциемия на 2 или 3 сутки или на протяжении всех четырех суток наблюдения), после включения в модель уровня щелочной

фосфатазы до ПТЭ только ее уровень и уровень ПТГ оставались значимыми факторами риска (таблица 3.26).

Важным является вопрос о возможности прогнозирования развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. В этой целью мы также применили логистическую регрессию, где зависимой переменной был риск развития гипокальциемии (уровень ионизированного кальция менее 0,9 ммоль/л) на вторые или третьи сутки после ПТЭ, а предикторами возраст на момент ПТЭ, пол, стаж ЗПТ, уровень ионизированного кальция по ПТЭ, уровень ПТГ до ПТЭ, уровень щелочной фосфатазы до ПТЭ, уровень β-Cross laps до ПТЭ. Все предикторы включались в модель последовательно. Значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия модели. Все количественные предикторы включались в модель в нативном виде.

В итоговой модели значимыми факторами риска развития гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ были уровень ионизированного кальция и ПТГ до ПТЭ (таблица 3.27). При включении в модель щелочной фосфатазы (более влиятельного фактора риска, как мы показали выше), в итоговой модели значимыми факторами риска остались уровень щелочной фосфатазы и ионизированного кальция до ПТЭ, но не ПТГ (таблица 3.28). Мы также оценили возможность спрогнозировать риск развития длительно персистирующей (все четыре дня) гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. В итоговой модели значимыми факторами риска развития длительно персистирующей гипокальциемии были пол, уровень ионизированного кальция и ПТГ по ПТЭ (таблица 3.29). При этом, уровень щелочной фосфатазы (как и уровень ионизированного кальция крови до ПТЭ) оставались наиболее значимыми факторами риска (таблица 3.30).

Мы также оценили возможность спрогнозировать риск потребности в госпитализации более семи дней. И в отсутствие, и при включении в модель уровня щелочной фосфатазы значимыми факторами риска оставались уровень ПТГ и β-Crosslaps до ПТЭ (таблица 3.31).

Как мы показали в разделе 3.2, гипокальциемия, оцененная по уровню общего кальция крови, зачастую сохраняется в течение длительного времени после ПТЭ, при этом в течение первого года после операции доля пациентов с гипокальциемией последовательно снижается, отражая процессы постепенной реминерализации костной ткани и компенсации синдрома “голодной кости”. Можно ожидать, что уровень общего кальция у большинства пациентов должен приблизиться к значениям нормального диапазона к первому году после ПТЭ. Поэтому мы сосредоточили свое внимание на конечной точке, определяемой как гипокальциемия через 12 месяцев после ПТЭ (уровень общего кальция крови менее 2,1 ммоль/л).

Поэтому мы сосредоточили свое внимание на конечной точке, определяемой как гипокальциемия через 12 месяцев после ПТЭ (уровень общего кальция крови менее 2,1 ммоль/л).

В случае спорадического появления гипокальциемии на протяжении года после выписки из стационара (через три, шесть или девять месяцев после ПТЭ) риск гипокальциемии через год также статистически значимо возрастал: RR=2,586 [95%ДИ 1,386; 5,471], OR=4,73; [95%ДИ 1,911; 11,82], p=0,0008. Гипокальциемия через 12 месяцев является важным показателем, поскольку она значительно увеличивает риск спорадической гипокальциемии в более отдаленные периоды послеоперационного периода: RR=3,214 [95%ДИ 2,19; 4,817], p <0,0001.

При исследовании факторов риска мы не выявили статистически значимой связи риска гипокальциемии через год ни полом, ни с модальностью ЗПТ, ни с фактом трансплантации почки в прошлом, ни с фактом приема Цинакальцета до ПТЭ, ни с потребностью во внутривенном введении Глюконата кальция в раннем послеоперационном периоде, ни с типом операции (тотальная / субтотальная ПТЭ) [124].

В отличие от раннего послеоперационного периода, риск гипокальциемии через 12 месяцев после ПТЭ не был статистически значимо связан с возрастом по момент ПТЭ, возрастом начала ЗПТ, общим стажем ЗПТ и диализным стажем (таблица 3.32).

В однофакторном анализе значимыми факторами риска были уровень ионизированного кальция крови и уровень щелочной фосфатазы до ПТЭ, также уровень ионизированного кальция крови после ПТЭ, но не уровень ПТГ (таблица 3.33). Значения ионизированного кальция крови ≤1,19 ммоль/л [≤1,11; ≤1,31], щелочной фосфатазы до ПТЭ >216 Ед/л [>138,6; >588,4] и ионизированного кальция крови после ПТЭ≤0,81 ммоль/л [≤0,64; ≤1,02] увеличивали риск гипокальциемии через год: RR=1,403 [1,107; 1,788] (p=0,0064), RR=2,297 [1,366; 4,005] (p=0,0021), RR=1,375 [1,088; 1,756] (p=0,0094) соответственно. Тем не менее, как показал многофакторный анализ, наиболее значимым фактором риска был все же минимальный уровень ионизированного кальция после ПТЭ (таблица 3.35), но не уровень щелочной фосфатазы. В работе Fonseca-Correa и соавторов единственным фактором риска гипокальциемии через 12 месяцев после ПТЭ оставался предоперационный уровень ЩФ, однако это исследование включало всего 87 диализных пациентов [46].

Таким образом, нами установлено, что пациенты на программном диализе в раннем периоде после выполнения паратиреоидэктомии по поводу ВГПТ демонстрируют крайне высокую частоту развития тяжелой гипокальциемии (76,7%), при этом у 44,6% она наблюдается на протяжении четырех дней послеоперационного периода, несмотря на сочетанное применение препаратов кальция и активной формы витамина D. Необходим тщательный мониторинг, более активное лечение и профилактика гипокальциемии, особенно у пациентов, имеющих исходно более высокий риск её развития. Как было установлено нами, риску развития тяжелой гипокальциемии подвержены более молодые пациенты, имеющие высокие исходные уровни ПТГ, ЩФ, низкий уровень ионизированного кальция до операции, при этом последние три фактора можно считать потенциально модифицируемыми. Спрогнозировать вероятность развития тяжелой гипокальциемии и продолжительную её персистенцию можно на основании предоперационных уровней ЩФ и ионизированного кальция крови. Потребность в продолжительной (более 7 дней) госпитализации может быть предсказана на основании дооперационного уровня ПТГ и β-Crosslaps крови. На эти показатели

можно ориентироваться при планировании работы отделения эндокринной хирургии. Нами не было получено доказательств того, что предоперационное назначение цинакальцета влияет на риск развития тяжелой гипокальциемии после ПТЭ. Также не снижает риск выполнение паратиреоидэктомии в субтотальном её варианте.

Проведенное нами исследование демонстрирует высокую частоту развития гипокальциемии (общий кальций крови менее 2,1 ммоль/л) в отдаленном периоде после ПТЭ, которая достигает 81,5%, а также тяжелой гипокальциемии (общий кальций менее 1,9 ммоль/л), которая встречается у 59,1% прооперированных пациентов. При этом у большей части пациентов (59%) с тяжелой гипокальциемией через три месяца уровень кальция склонен к нормализации к первому году после ПТЭ, у 79,6% - ко второму году после ПТЭ. Основным фактором риска развития гипокальциемии в отдаленном периоде является уровень щелочной фосфатазы до ПТЭ - повышение ЩФ более 216 Ед/л вдвое увеличивает этот риск.

У значительной части (14,5%) пациентов гипокальциемия стойко сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (до 6 лет) после перенесенной ПТЭ, что определяет не только необходимость активного наблюдения и контроля лабораторных показателей после ПТЭ, но и назначение пожизненной заместительной терапии препаратами кальция и активной формы витамина D.

Несмотря на несомненные достоинства, наше исследование не лишено и некоторых недостатков. В числе основных ограничений - ретроспективный его характер. При этом одноцентровость исследования можно рассматривать, скорее, как сильную сторону, так как все оперативные вмешательства выполнялись исключительно хирургами, имеющими высокую квалификацию в хирургии околощитовидных желез. Кроме того, до- и послеоперационное ведение пациентов осуществлялось в различных диализных центрах страны, что позволяет нам надеяться на достаточную репрезентативность выборки. Также мы не имели возможности оценить динамику различных маркеров костного метаболизма (кальцитонин, остеокальцин, костная фракция ЩФ, TRAP-5b, N-концевой телопептида коллагена I типа) после ПТЭ: их рутинное определение не

предусмотрено клинической практикой. К числу ограничений стоит отнести тот факт, что мы не располагали данными об объеме удаленных ОЩЖ, также не были доступны данные о таком важном параметре состояния кости, как её минеральная плотность по данным денситометрии.

Важным ограничением является отсутствие оценки влияния гипокальциемии на качество жизни пациентов. Валидированные опросники не вполне соответствуют цели оценки самочувствия пациента в раннем послеоперационном периоде, так как не сфокусированы на симптомах гипокальциемии, а разработка и валидация специальных опросников является перспективой для дальнейших исследований. К перспективам дальнейшей разработки темы диссертации можно отнести также возможность профилактики гипокальциемии с применением препаратов рекомбинантного ПТГ в раннем послеоперационном периоде, а также превентивного назначения нагрузочной дозы альфакальцидола в предоперационном периоде. Эффективность существующей практики интраоперационной установки центральных венозных катетеров и немедленного начала продолжительной внутривенной инфузии препаратов кальция больным высокого риска [102], которая практикуется также и в нашей клинике, также нуждается в подтверждении в дальнейших клинических исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Немодифицируемыми факторами риска тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде являются возраст на момент выполнения ПТЭ и на момент начала ЗПТ, степень снижения уровня ПТГ и ионизированного кальция в ходе операции. Потенциально модифицируемыми факторами были уровень общего и ионизированного кальция крови, ПТГ и ЩФ на дооперационном этапе.
2. Наиболее значимыми из факторов риска являются возраст пациента на момент выполнения ПТЭ и дооперационные уровни ПТГ, ЩФ, ионизированного кальция.
3. Факт назначения цинакальцета в дозе от 30 до 120 мг/сут, а также выполнение оперативного вмешательства в варианте субтотальной ПТЭ не снижали риск развития тяжелой гипокальциемии.
4. Вероятность развития тяжелой гипокальциемии, а также её персистенции в раннем послеоперационном периоде может быть определена на основании дооперационного уровня ЩФ и ионизированного кальция крови. Вероятность потребности в длительной госпитализации может быть определена на основании дооперационного уровня ПТГ и β-Crosslaps крови.
5. Наиболее значимым фактором риска в отдаленном послеоперационном периоде был уровень ионизированного Са крови после ПТЭ, также факторами риска были дооперационные значения ионизированного кальция и щелочной фосфатазы.
6. Частота развития тяжелой гипокальциемии у пациентов на программном диализе в раннем периоде после выполнения паратиреоидэктомии достигает 76,7%, длительно персистирующей тяжелой гипокальциемии - 44,6 %.
7. Частота гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ достигала 81,5%, тяжелой гипокальциемии - 59,1%. При этом у пациентов с тяжелой гипокальциемией через три месяца вероятность нормализации уровня кальция к первому году после ПТЭ составила 59%, ко второму году – 79,6%. У 14,5% пациентов гипокальциемия стойко сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (до 6 лет) после перенесенной ПТЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с высоким уровнем ПТГ (более 140,3 пмоль/л, RR=1,31 [95%ДИ 1,206; 1,430], p<0,0001), щелочной фосфатазы (более 165,6 Ед/л, RR=1,632 [95%ДИ 1,329; 2,097], p<0,0001), более низким предоперационным уровнем общего кальция (менее 2,53 ммоль/л, RR=1,139 [95%ДИ 1,033; 1,271], p=0,0123) и ионизированного кальция (менее 1,19 ммоль/л, RR=1,256 [95%ДИ 1,155; 1,368], p<0,0001), а также более молодые пациенты (моложе 42 лет, RR=1,175 [95%ДИ 1,08; 1,273], p<0,0001) являются группой высокого риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем периоде после ПТЭ.

Пациенты с продолжительным диализным стажем (более 43 месяцев, RR=1,516 [95%ДИ 1,191; 1,977], p=0,0004), высоким исходным уровнем фосфора сыворотки (более 1,91 ммоль/л, RR=1,333 [95%ДИ 1,096; 1,637], p=0,0039), ПТГ (более 152,4 пмоль/л, RR=1,391 [95%ДИ 1,185; 1,63], p<0,0001), щелочной фосфатазы (более 231,8 Ед/л, RR=1,56 [95%ДИ 1,15; 2,124], p=0,0062) и β-Crosslaps (более 3,9 нг/мл, RR=1,747 [95%ДИ 1,179; 2,774], p=0,0054) являются группой высокого риска потребности продолжительного стационарного пребывания после ПТЭ.

Мы не можем рекомендовать для снижения риска развития тяжелой гипокальциемии в послеоперационном периоде выбор субтотальной ПТЭ, а также превентивное назначение цинакальцета в дооперационном периоде.

2. Высокая распространённость гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ у диализ-зависимых пациентов определяет необходимость активного наблюдения и динамического контроля лабораторных показателей.

Группой высокого риска развития гипокальциемии отдаленного периода являются пациенты, имеющие высокий уровень щелочной фосфатазы до ПТЭ (более 216 Ед/л, RR=2,297 [1,366; 4,005], p=0,0021). Для этих пациентов вероятность последующей нормализации уровня общего кальция невысока, что требует пожизненной заместительной терапии препаратами кальция и активной формы витамина D.

3. Высокая распространенность гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ у пациентов, находящихся на программном диализе, определяет потребность более тщательного мониторинга и агрессивной терапии, а также индивидуализированной профилактики с учетом факторов риска.

4. Выявленные факторы риска развития гипокальциемии раннего и отдаленного периода после ПТЭ свидетельствуют о необходимости своевременного (до развития выраженной ренальной остеодистрофии) направления пациентов, находящихся на программном диализе, для оперативного лечения вторичного гиперпаратиреоза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95%ДИ	95% доверительный интервал
ВГПТ	вторичный гиперпаратиреоз
ЗПТ	заместительная почечная терапия
иПТГ	интактный ПТГ
миРНК	микроРНК
МКН-ХБП	минерально-костные нарушения при хронической болезни почек
ПТГ	паратиреоидный гормон
ПТЭ	паратиреоидэтомия
ФРФ-23	фактор роста фибробластов 23
ХБП	хроническая болезнь почек
AUC ROC	площадь по ROC кривой
CaSR	кальций-чувствительный рецептор
NPV	прогностическая ценность отрицательного значения теста
OR	отношение шансов
PPV	прогностическая ценность положительного значения теста
Q_1-Q_3	границы первого и третьего квартилей распределения количественного признака
RR	относительный риск
SD	стандартное отклонение
Se	чувствительность
Sp	специфичность
VDR	рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрусев А.М. Заместительная почечная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. / А.М. Андрусев, Н.А. Томилина, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев // Нефрология и диализ. -2020.- Т. 22, № 1.- С. 1-71. Andrusev A.M. Renal replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014-2018. Report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. / A.M. Andreev, N.A. Tomilina, N.G. Peregudova, M.B. Shinkarev // Nephrology and dialysis. -2020.- Vol. 22, № 1.- P. 1-71. (In Russ.)
2. Герасимчук Р.П. Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге. / Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, К.Ю. Новокшонов и соавт. // Нефрология и диализ.- 2016.- Т. 18, № 1.- С. 40-49. Gerasimchuk R.P. The effect of parathyroidectomy on the dynamics of laboratory parameters of CKD MCS and survival of patients receiving dialysis replacement therapy in St. Petersburg. / R.P. Gerasimchuk, A.Y. Zemchenkov, K.Y. Novokshonov et al. // Nephrology and dialysis.- 2016.- Vol. 18, №. 1.- P. 40-49. (In Russ.)
3. Гребенникова Т.А. Канонический сигнальный путь Wnt/β-катенин: от истории открытия до клинического применения / Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко // Терапевтический архив.- 2016.- Т. 88, № 10.- С. 74-81. Grebennikova T.A. Canonical signaling pathway of Wnt/β-catenin: from the history of discovery to clinical application / T.A. Grebennikova, Zh.E. Belaya, L.Ya. Rozhinskaya, G.A. Melnichenko // Therapeutic archive.- 2016.- Vol. 88, № 10.- P. 74-81. (In Russ.)
4. Кислый П.Н. Факторы риска развития тяжелой гипокальциемии после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на

диализе / П.Н. Кислый, Е.В. Паршина, А.Б. Зулькарнаев и соавт. // Клиническая нефрология.- 2021.- Т.13, №3.- С. 23-30. Kislyi P.N. Risk factors for the development of severe hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in patients on dialysis / P.N. Kislyi, E.V. Parshina, A.B. Zulkarnaev et al. // Clinical nephrology.- 2021.- Vol. 13, № 3.- P. 23-30. (In Russ.)

5. Новокшонов К.Ю. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа. / К.Ю. Новокшонов, Ю. Карелина, А.Ю. Земченков и соавт. // Нефрология.- 2016.- Т. 20, № 1.- С. 36-50. Novokshonov K.Yu. Results of screening for markers of mineral and bone disorders in chronic kidney disease among dialysis patients of the North-Western federal district. / K.Yu. Novokshonov, Yu. Karelina, A.Yu. Zemchenkov et al. // Nephrology.- 2016.- Vol. 20, №. 1.- P. 36-50. (In Russ.)
6. Паршина Е.В. Тяжелая гипокальциемия - проблема раннего послеоперационного периода после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных. / Е.В. Паршина, П.Н. Кислый, К.Ю. Новокшонов и соавт. // Нефрология и диализ.- 2021.- Т. 23, № 3.- Р. 390-400. Parshina E.V. Severe hypocalcemia - the problem of the early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. / E.V. Parshina, P.N. Kislyi, K.Y. Novokshonov et al. // Nephrology and dialysis.- 2021.- Vol. 23, № 3.- P. 390-400. (In Russ.)
7. Ahmed C. Use of Recombinant Human Parathyroid Hormone to Treat Hungry Bone Syndrome in Hemodialysis Patient. / C. Ahmed, F. Kendi, N. Gebran et al. // Oman Med J.- 2020.- Vol. 35, № 4:e164.
8. Alfrey A.C. The compartmentalization and metabolism of aluminum in uremic rats. / A.C. Alfrey, A. Sedman, Y. Chan // J Lab Clin Med.- 1985.- Vol. 105.- P. 227-233.
9. Almadén Y. Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. / Y. Almadén, A. Canalejo, A. Hernandez et al. // J Bone Min Res.- 1996.- Vol. 11.- P. 970-976.

10. Almaden Y. Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: Effect of extracellular phosphate. / Y. Almaden, A. Canalejo, E. Ballesteros et al. // J Amer Soc Nephrol.- 2002.- Vol. 13, № 3.- P. 693-698.
11. Apetrii M. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. / M. Apetrii, D., Goldsmith I. Nistor et al. // PLoS One.- 2017.- Vol. 12, № 11:e0187025.
12. Aubia J. Osteodystrophy of diabetics in chronic dialysis: a histomorphometric study. / J. Aubia, S. Serrano, L. Mariosso et al. // Calcif Tissue Int.- 1988.- Vol. 42.- P. 297-301.
13. Barreto F.C. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. / F.C. Barreto, D.V. Barreto, R.M. Moyses et al. // Kidney Int.- 2008.- Vol. 73, № 6.- P. 771-777.
14. Bellasi A. Techniques and technologies to assess vascular calcification. / A. Bellasi, P. Raggi // Semin Dial.- 2007.- Vol. 20, № 2.- P. 129-133.
15. Bhan I. Vitamin D therapy for chronic kidney disease. / I. Bhan, R. Thadhani // Semin Nephrol.- 2009.- Vol. 29, № 1.- P. 85-93.
16. Bikbov B. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. / B. Bikbov, B. Bieber, A. Andrusev et al. // Hemodial Int.- 2017.- Vol. 21, № 3.- P. 393-408.
17. Block G.A. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. / G.A. Block, K.J. Martin, A.L. de Francisco et al. // N Engl J Med.- 2004.- Vol. 350, № 15.- P. 1516-1525.
18. Block G.A. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. / G.A. Block, S. Zeig, J. Sugihara et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2008.- Vol. 23, № 7.- P. 2311-2318.
19. Block G.A. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. / G.A. Block, D.A. Bushinsky, J. Cunningham et al. // JAMA.- 2017.- Vol. 317, № 2.- P. 146-155.

20. Block G.A. Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis. / G.A. Block, D.P. Rosenbaum, M. Leonsson-Zachrisson et al. // J Am Soc Nephrol.- 2017.- Vol. 28, № 6.- P. 1933-1942.
21. Block G.A. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. / G.A. Block, P.S. Klassen, J.M. Lazarus et al. // J Am Soc Nephrol.- 2004.- Vol. 15, № 8.- P. 2208-2218.
22. Bransky N. Three Rare Concurrent Complications of Tertiary Hyperparathyroidism: Maxillary Brown Tumor, Uremic Leontiasis Ossea, and Hungry Bone Syndrome. / N. Bransky, N.R. Iyer, S.M. Cannon et al. // J Bone Metab.- 2020.- Vol. 27, № 3.- P. 217-226.
23. Brossard J.H. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. / J.H. Brossard, M. Cloutier, L. Roy et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1996.- Vol. 81.- P. 3923-3929.
24. Brown A.J. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. / A.J. Brown, M. Zhong, J. Finch et al. // Am J Physiol.- 1996.- Vol. 270.- P. F454-F460.
25. Brown E.M. Cloning and characterization of an extracellular Ca2+-sensing receptor from bovine parathyroid. / E.M. Brown, G. Gamba, D. Riccardi et al. // Nature.- 1993.- Vol. 366.- P. 575-580.
26. Brown E.M. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. / E.M. Brown // J Clin Endocrinol Metab.- 1983.- Vol. 56.- P. 572-581.
27. Canalejo R. FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands. / R. Canalejo, A. Canalejo, J.M. MartinezMoreno et al. // J Amer Soc Nephrol.- 2010.- Vol. 21, № 7.- P. 1125-1135.
28. Cannata Andia J.B. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. / J.B. Cannata Andia // Am J Med Sci.- 2000.- Vol. 320, № 2.- P. 81-84.

29. Cavalier E. Correction to: A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (ß-CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). / E. Cavalier, R. Eastell, N.R. Jørgensen et al. // Calcif Tissue Int.- 2021.- Vol. 108, № 6.- P. 825-826.
30. Chertow G.M. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. / G.M. Chertow, S.K. Burke, P. Raggi // Kidney Int.- 2002.- Vol. 62, № 1.- P. 245-252.
31. Costa-Hong V. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. / V. Costa-Hong, V., Jorgetti L.H. Gowdak et al. // Surgery.- 2007.- Vol. 142, № 5.- P. 699-703.
32. Cunningham J. How important is vitamin D deficiency in uraemia? (Editorial Comment). / J. Cunningham, H. Makin // Nephrol Dial Transplant.- 1997.- Vol. 12.- P. 16-18.
33. Cuppari L. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. / L. Cuppari, M.G. Garcia-Lopes // J Ren Nutr.- 2009.- Vol. 19, № 1.- P. 38-43.
34. D'Alessandro C. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. / C. D'Alessandro, G.B. Piccoli, A. Cupisti // BMC Nephrol.- 2015.- Vol. 16.- P. 9.
35. de Barros Gueiros J.E. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitrol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. / J.E. de Barros Gueiros, M.C. Chammas, R. Gerhard et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2004.- Vol. 19, № 3.- P. 657-663.
36. Drüeke T. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. / T. Drüeke, J. Zingraff // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 1994.- Vol. 3.- P. 386-395.
37. Drueke T.B. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. / T.B. Drueke, E. Ritz // Clin J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 4, № 1.- P. 234-241.

38. Evenepoel P. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. / P. Evenepoel, E. Cavalier, P.C. D'Haese // Curr Osteoporos Rep.- 2017.- Vol. 15, № 3.- P. 178-186.
39. Fan Y. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. / Y. Fan, W. Liu, R. Bi et al. // Proc Natl Acad Sci U S A.- 2018.- Vol. 115, № 16.- P. E3749-E3758.
40. Fernandez A. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. / A. Fernandez, J. Fibla, A. Betriu et al. // J Am Soc Nephrol.- 1997.- Vol. 8.- P. 1546-1552.
41. Fernández-Martín J.L. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. / J.L. Fernández-Martín, P. Martínez-Camblor, M.P. Dionisi et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2015.- Vol. 30, № 9.- P. 1542-1551.
42. Fletcher S. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism. / S. Fletcher, N.S. Kanagasundaram, H.C. Rayner et al. // Nephrol Dial Transplant.- 1998.- Vol. 13, № 12.- P. 3111-3117.
43. Fliser D. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. / D. Fliser, B. Kollerits, U. Neyer et al. // J Am Soc Nephrol.- 2007.- Vol. 18, № 9.- P. 2600-2608.
44. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? / J. Floege // Nephrol Dial Transplant.- 2008.- Vol. 23, № 10.- P. 3050-3052.
45. Floege J. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. / J. Floege, J. Kim, E. Ireland et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2011.- Vol. 26, № 6.- P. 1948-1955.
46. Fonseca-Correa J.I. Clinical factors associated with early and persistent hypocalcaemia after parathyroidectomy in patients on dialysis with severe hyperparathyroidism. / J.I. Fonseca-Correa, C. Nava-Santana, L. Tamez-Pedroza et al. // Nephrology (Carlton).- 2021.- Vol. 26, № 5.- P. 408-419.

47. Fukagawa M. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. / M. Fukagawa, M. Kitaoka, H. Yi et al. // Nephron.- 1994.- Vol. 68.- P. 221-228.
48. Gagné E.R. Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. / E.R. Gagné, P. Ureña, S. Leite-Silva et al. // J Am Soc Nephrol.- 1992.- Vol. 3.- P. 1008-1017.
49. Galitzer H. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. / H. Galitzer, I.Z. BenDov, J. Silver, T. NavehMany // Kidney Int.- 2010.- Vol. 77, № 3.- P. 211-218.
50. Ge Y. Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / Y. Ge, G. Yang, N. Wang et al. // Int Urol Nephrol.- 2019.- Vol. 51, № 8.- P. 1443-1449.
51. Giangrande A. US-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. / A. Giangrande, A. Castiglioni, L. Solbiati, P. Allaria // Nephrol Dial Transplant.- 1992.- Vol. 7.- P. 412-420.
52. Glorieux G. Inhibition of calcitriol-induced monocyte CD14 expression by uremic toxins: role of purines. / G. Glorieux, C.H. Hsu, R. de Smet et al. // J Am Soc Nephrol.- 1998.- Vol. 9, № 10.- P. 1826-1831.
53. Gogusev J. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. / J. Gogusev, P. Duchambon, B. Hory et al. // Kidney Int.- 1997.- Vol. 51.- P. 328-336.
54. Goldfarb M. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. / M. Goldfarb, S.S. Gondek, S.M. Lim et al. // World J Surg. 2012.- Vol. 36, № 6.- P. 1314-1319.
55. Goodman W.G. Calcium-sensing by parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. / W.G. Goodman, J.D. Veldhuis, T.R. Belin et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1998.- Vol. 83, № 8.- P. 2765-2772.

56. Goodman W.G. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. / W.G. Goodman, L.D. Quarles // Kidney Int.- 2008.- Vol. 74, № 3.- P. 276-288.
57. Goodman W.G. In vivo assessments of calcium-regulated parathyroid hormone release in secondary hyperparathyroidism. / W.G. Goodman, T.R. Belin, I.B. Salusky // Kidney Int.- 1996.- Vol. 50.- P. 1834-1844.
58. Goto S. Association between indoxyl sulfate and skeletal resistance in hemodialysis patients. / S. Goto, H. Fujii, Y. Hamada et al. // Ther Apher Dial.- 2010.- Vol. 14, № 4.- P. 417-423.
59. Grube M. Effect of High Dose Active Vitamin D Therapy on the Development of Hypocalcemia After Subtotal Parathyroidectomy in Patients on Chronic Dialysis. / M. Grube, F. Weber, A.L. Kahl et al. // Int J Nephrol Renovasc Dis.- 2021.- Vol. 14.- P. 399-410.
60. Hasegawa H. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. / H. Hasegawa, N. Nagano, I. Urakawa et al. // Kidney Int.- 2010.- Vol. 78, № 10.- P. 975-980.
61. Hedgeman E. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. / E. Hedgeman, L. Lipworth, K. Lowe et al. // Int J Nephrol.- 2015.- Vol. 2015:184321.
62. Henry D.A. Parenteral aluminum administration in the dog: I. Plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism, and parathyroid hormone. / D.A. Henry, W.G. Goodman, R.K. Nudelman et al. // Kidney Int.- 1984.- Vol. 25.- P. 362-369.
63. Hernandez D. Adynamic bone disease with negative aluminum staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. / D. Hernandez, M.T. Concepcion, V. Lorenzo et al. // Nephrol Dial Transplant.- 1994.- Vol. 9.- P. 517-523.
64. Hill K.M. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. / K.M. Hill, B.R. Martin, M.E. Wastney et al. // Kidney Int.- 2013.- Vol. 83, № 5.- P. 959-966.

65. Ho L.Y. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / L.Y. Ho, P.N. Wong, H.K. Sin et al. // BMC Nephrol.- 2017.- Vol. 18, № 1.- P. 12.
66. Hocher B. Clear the Fog around Parathyroid Hormone Assays: What Do iPTH Assays Really Measure? / B. Hocher, S. Zeng // Clin J Am Soc Nephrol.- 2018.- Vol. 13, № 4.- P. 524-526
67. Hocher B. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress--do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? / B. Hocher, F.P. Armbruster, S. Stoeva et al. // PLoS One.- 2012.- Vol. 7, № 7:e40242.
68. HofmanBang J. Increased parathyroid expression of klotho in uremic rats. / J. HofmanBang, G. Martuseviciene, M.A. Santini et al. // Kidney Int.- 2010.- Vol. 78, № 11.- P. 1119-1127.
69. Hu M.C. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. / M.C. Hu, M. Shi, J. Zhang et al. // J Am Soc Nephrol.- 2011.- Vol. 22, № 1.- P. 124-136.
70. Hu M.C. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. / M.C. Hu, M. Shi, J. Zhang et al. // FASEB J.- 2010.- Vol. 24, № 9.- P. 3438-3450.
71. Hu M.C. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. / M.C. Hu, M. Kuro-o, O.W. Moe // Nephrol Dial Transplant.- 2012.- Vol. 27, № 7.- P. 2650-2657.
72. Irvin G.L. 3rd. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. / G.L. 3rd Irvin, G.T. 3rd Deriso // Am J Surg.- 1994.- Vol. 168, № 5.- P. 466-468.
73. Isakova T. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. / T. Isakova, P. Wahl, G.S. Vargas et al. // Kidney Int.- 2011.- Vol. 79, № 12.- P. 1370-1378.
74. Jain N. Hungry bone syndrome. / N. Jain, R.F. Reilly // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2017.- Vol. 26, № 4.- P. 250-255.
75. Jara A. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. / A. Jara, J. Bover, A.J. Felsenfeld // Kidney Int.- 1995.- Vol. 47.- P. 1746-1751.

76. John M.R. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. / M.R. John, W.G. Goodman, P. Gao et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1999.- Vol. 84, № 11.- P. 4287-4290.
77. Joly D. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. / D. Joly, T.B. Drueke, C. Alberti et al.// Am J Kidney Dis.- 2008.- Vol. 51, № 6.- P. 987-995.
78. Kang B.H. Predicting postoperative total calcium requirements after parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism. / B.H. Kang, S.Y. Hwang, J.Y. Kim et al. // Korean J Intern Med.- 2015.- Vol. 30, № 6.- P. 856-864.
79. Kestenbaum B. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. / B. Kestenbaum, S.L. Seliger, D.L. Gillen et al. // Kidney Int.- 2004.- Vol. 65, № 1.- P. 282-288.
80. Kestenbaum B. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. / B. Kestenbaum, D.L. Andress, S.M. Schwartz et al. // Kidney Int.- 2004.- Vol. 66, № 5.- P. 2010-2016.
81. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017.- Vol. 7, № 1.- P. 1-59.
82. Kifor O. Reduced immunostaining for the extracellular Ca2+ - sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. / O. Kifor, F.D. Moore, P. Wang et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1996.- Vol. 81.- P. 1598-1606.
83. Kim S.M. Rates and Outcomes of Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism in the United States. / S.M. Kim, J. Long, M.E. Montez-Rath et al. // Clin J Am Soc Nephrol.- 2016.- Vol. 11, № 7.- P. 1260-1267.
84. Ko W.C. Osteocalcin is an Independent Predictor for Hungry Bone Syndrome After Parathyroidectomy. / W.C. Ko, C.L. Liu, J.J. Lee et al. // World J Surg.- 2020.- Vol. 44, № 3.- P. 795-802.

85. Koizumi M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23-Klotho axis. / M. Koizumi, H. Komaba, M. Fukagawa // Contrib Nephrol.- 2013.- Vol. 180.- P. 110-123.
86. Komaba H. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. / H. Komaba, S. Goto, H. Fujii et al. // Kidney Int.- 2010.- Vol. 77, № 3.- P. 232-238.
87. Kritmetapak K. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism. / K. Kritmetapak, S. Kongpetch, W. Chotmongkol et al. // Ren Fail.- 2020.- Vol. 42, № 1.- P. 1118-1126.
88. Kurosu H. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors. / H. Kurosu, O.M. Kuro // Mol Cell Endocrinol.- 2009.- Vol. 299, № 1.- P. 72-78.
89. Langub M.C. Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure. / M.C. Langub, M.C. Monier-Faugere, G. Wang et al. // Endocrinology.- 2003.- Vol. 144, № 4.- P. 1135-1138.
90. Larsson T. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. / T. Larsson, U. Nisbeth, O. Ljunggren et al. // Kidney Int.- 2003.- Vol. 64, № 6.- P. 2272-2279.
91. Lau W.L. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. / W.L. Lau, Y. Obi, K. Kalantar-Zadeh // Clin J Am Soc Nephrol.- 2018 .- Vol. 13, № 6.- P. 952-961.
92. Lepage R. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH fragment interferes significantly with intact commercial PTH assay measurements in uremic samples. / R. Lepage, L. Roy, J.H. Brossard et al. // Clin Chem.- 1998.- Vol. 44.- P. 805-809.
93. Levin A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. / A. Levin, G.L. Bakris, M. Molitch et al. // Kidney Int.- 2007.- Vol. 71, № 1.- P. 31-38.

94. Lim K. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. / K. Lim, T.S. Lu, G. Molostvov et al. // Circulation.- 2012.- Vol. 125, № 18.- P. 2243-2255.

95. Lim Y.S. New Therapeutic Approach Using a Calcilytic (AXT914) for Postsurgical Hypoparathyroidism in Female Rats. / Y.S. Lim, B.H. You, H.B. Kim et al. // Endocrinology.- 2020.- Vol. 161, № 10:bqaa145.

96. Lindberg J.S. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. / J.S. Lindberg, S.M. Moe, W.G. Goodman et al. // Kidney Int.- 2003.- Vol. 63, № 1.- P. 248-254.

97. Liu J. Risk factors predicting severe hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. / J. Liu, Q. Huang, M. Yang et al. // J Int Med Res.- 2020.- Vol. 48, № 1:300060519897505.

98. Liu M.E. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. / M.E. Liu, N.C. Qiu, S.L. Zha et al. // Int J Surg.- 2017.- Vol. 44.- P. 353-362.

99. Llach F. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): an evolving entity? / F. Llach // Am J Kidney Dis.- 1998.- Vol. 32.- P. 513-518.

100. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in early renal failure: role of phosphate retention. / F. Llach, S.G. Massry, A. Koffler // KidneyInt.- 1977.- Vol. 12.- P. 459-463.

101. Locatelli F. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. / F. Locatelli, J.B. Cannata-Andia, T.B. Drueke et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2002.- Vol. 17, № 5.- P. 723-731.

102. Loke S.C. Efficacy of an intravenous calcium gluconate infusion in controlling serum calcium after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. / S.C. Loke, R. Kanesvaran, R. Yahya et al. // Ann Acad Med Singap.- 2009.- Vol. 38, № 12.- P. 1074-1080.

103. London G.M. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. / G.M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2003.- Vol. 18, № 9.- P. 1731-1740.

104. Lucas P.A. 1,25 dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure: effect of simultaneous protein and phosphorus restriction. / P.A. Lucas, R.C. Brown, J.S. Woodhead, G.A. Colesi // Clin Nephrol.- 1986.- Vol. 25.- P. 7-10.

105. Malberti F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: An epidemiologic study. / F. Malberti, D. Marcelli, F. Conte et al. // J Amer Soc Nephrol.- 2001.- Vol. 12, № 6.- P. 1242-1248.

106. Malluche H.H. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / H.H. Malluche, M.C. Monier-Faugere, G. Wang et al. // Clin Nephrol.- 2008.- Vol. 69, № 4.- P. 269-278.

107. Malluche H.H. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. / H.H. Malluche, H. Mawad, M.C. Monier-Faugere // Clin J Am Soc Nephrol.- 2008.- Vol. 3 Suppl 3.- P. S157-S163.

108. Mazzaferro S. Multicenter study on parathyroidectomy (PTX) in Italy: preliminary results. / S. Mazzaferro, L. Tartaglione, C. Cascone et al. // J Nephrol.- 2018.- Vol. 31, № 5.- P. 767-773.

109. Mehrotra R. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. / R. Mehrotra, D. Kermah, M. Budoff et al. // Clin J Am Soc Nephrol.- 2008.- Vol. 3, № 4.- P. 1144-1151.

110. Mendoza F.J. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. / F.J. Mendoza, I. Lopez, R. Canalejo et al. // Amer J Physiol Renal Physiol.- 2009.- Vol. 296, № 3.- P. F605-F613.

111. Moe S. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). / S. Moe, T. Drüeke, J. Cunningham et al. // Kidney Int.- 2006.- Vol. 69, № 11.- P. 1945-1953.

112. Moe S.M. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. / S.M. Moe, T.B. Drueke // Am J Nephrol.- 2003.- Vol. 23, № 6.- P. 369-379.

113. Moranne O. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. / O. Moranne, M. Froissart, J. Rossert et al. // J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 20, № 1.- P. 164-171.

114. Morrissey J. Effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. / J. Morrissey, S. Slatopolsky // Kidney Int.- 1986.- Vol. 29 (suppl 18).- P. S41-S44.

115. Nagaba Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. / Y. Nagaba, M. Heishi, H. Tazawa et al. // Am J Kidney Dis.- 1998.- Vol. 32.- P. 464-469.

116. Naveh-Many T. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. / T. Naveh-Many, R. Rahamimov, N. Livni, J. Silver // J Clin Invest.- 1995.- Vol. 96.- P. 1786-1793.

117. Nephro.ru [Интернет]. Профессиональная организация: Общественная общероссийская организация «Российское диализное общество». Национальные клинические рекомендации: минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. 2015. Доступно по ссылке: http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf. Nephro.ru [Internet]. Professional association: Russian public association «Russian dialysis society». National clinical guidelines on CKD-MBD. 2015. (in Russ). Available at: http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf.

118. Nielsen P.K. A direct effect of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. / P.K. Nielsen, U. Feldt-Rasmussen, K. Olgaard // Nephrol Dial Transplant.- 1996.- Vol. 11.- P. 1762-1768.

119. Olauson H. New insights into the FGF23-Klotho axis. / H. Olauson, M.G. Vervloet, M. Cozzolino et al. // Semin Nephrol.- 2014.- Vol. 34, № 6.- P. 586-597.

120. Panuccio V. Low parathyroid hormone and pentosidine in hemodialysis patients. / V. Panuccio, F. Mallamaci, G. Tripepi et al. // Am J Kidney Dis.- 2002.- Vol. 40, № 4.- P. 810-815.

121. Parfrey P.S. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. / P.S. Parfrey, G.M. Chertow, G.A. Block et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98, № 12.- P. 4834-4844.

122. Parshina E. Bone turnover markers as risk factors of severe hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. / E. Parshina, P. Kislyy, A. Zulkarnaev, A. Tolkach // Nephrol Dial Transplant.- 2022.-

123. Parshina E. Cinacalcet does not prevent severe hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis-dependent patients. / E. Parshina, P. Kislyy, A. Zulkarnaev, A. Tolkach // Nephrol Dial Transplant.- 2022.-

124. Parshina E. Persistent hungry bone syndrome and hypoparathyroidism after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: are there risk factors? / E. Parshina, A. Zulkarnaev, K. Novokshonov et al. // Nephrol Dial Transplant, Volume 35, Issue Supplement_3, June 2020, gfaa142.P1428, https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1428 iii1748

125. Parshina E. Risk factors of long-term hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis-dependent patients / E. Parshina, P. Kislyy, A., Zulkarnaev A., Tolkach // Nephrol Dial Transplant.- 2022.-

126. Parshina E. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism – the long-term outcomes (single center experience) / E. Parshina, K. Novokshonov, P. Kislyy, R. Chernikov // Nephrol Dial Transplant.- 2019.- Vol. 34 (suppl 1).- P. i562

127. Patel S. Inhibition of nuclear uptake of calcitriol receptor by uremic ultrafiltrate. / S. Patel, H.Q. Ke, R. Vanholder, C.H. Hsu // Kidney Int.- 1994.- Vol. 46.- P. 129-133.

128. Patel S.R. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. / S.R. Patel, H.Q. Ke, R. Vanholder et al. // J Clin Invest.- 1995.- Vol. 96.- P. 50-59.

129. Pavik I. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. / I. Pavik, P. Jaeger, L. Ebner et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2013.- Vol. 28, № 2.- P. 352-359.

130. Pei Y. Renal osteodystrophy in diabetic patients. / Y. Pei, G. Hercz, C Greenwood. et al. // Kidney Int.- 1993.- Vol. 44.- P. 159-164.

131. Quarles L.D. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. / L.D. Quarles, D.J. Sherrard, S. Adler et al. // J Am Soc Nephrol.- 2003.- Vol. 14, № 3.- P. 575-583.

132. Rodriguez M. The role of aluminum in the development of hypercalcemia in the rat. / M. Rodriguez, A.J. Felsenfeld, F. Llach // Kidney Int.- 1987.- Vol. 31.- P. 766-771.

133. Roussanne M.C. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate. / M.C. Roussanne, M. Lieberherr, J.C. Souberbielle et al. // Eur J Clin Invest.- 2001.- Vol. 31, № 7.- P. 610-616.

134. Rudser K.D. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. / K.D. Rudser, I.H. de Boer, A. Dooley et al. // J Am Soc Nephrol.- 2007.- Vol. 18, № 8.- P. 2401-2407.

135. SelaBrown A. Calreticulin inhibits vitamin D's action on the PTH gene in vitro and may prevent vitamin D's effect in vivo in hypocalcemic rats. / A. SelaBrown, J. Russell, N.J. Koszewski et al. // Mol Endocrinol.- 1998.- Vol. 12, № 8.- P. 1193-1200.

136. Shahapuni I. How do calcimimetics fit into the management of parathyroid hormone, calcium, and phosphate disturbances in dialysis patients? / I. Shahapuni, J. Mansour, L. Harbouche et al. // Semin Dial.- 2005.- Vol. 18, № 3.- P. 226-238.

137. Shigematsu T. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. / T. Shigematsu, J.J. Kazama, T. Yamashita et al. // Am J Kidney Dis.- 2004.- Vol. 44, № 2.- P. 250-256.

138. Shiizaki K. Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. / K. Shiizaki, I. Hatamura, S. Negi et al. // Kidney Int.- 2003.- Vol. 64, № 3.- P. 992-1003.

139. Shilo V. Let-7 and MicroRNA-148 Regulate Parathyroid Hormone Levels in Secondary Hyperparathyroidism. / V. Shilo, I. Mor-Yosef Levi, R. Abel et al. // J Am Soc Nephrol.- 2017.- Vol. 28, № 8.- P. 2353-2363.

140. Shilo V. Parathyroid-specific deletion of dicer-dependent microRNAs abrogates the response of the parathyroid to acute and chronic hypocalcemia and uremia. / V. Shilo, I.Z. Ben-Dov, M. Nechama et al. // FASEB J.- 2015.- Vol. 29, № 9.- P. 3964-3976.

141. Shimamura Y. Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. / Y. Shimamura, K. Hamada, K. Inoue et al. // Clin Exp Nephrol.- 2012.- Vol. 16, № 5.- P. 722-7229.

142. Silver J. Regulation of parathyroid cell proliferation. / J. Silver, S.B. Sela, T. Naveh-Many // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 1997.- Vol. 6.- P. 321-326.

143. Sista S.K. Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review. / S.K. Sista, S.M. Arum // J Clin Transl Endocrinol.- 2016.- Vol. 5.- P. 32-35.

144. Slatopolsky E. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. / E. Slatopolsky, S. Caglar, J.P. Pennell et al. // J. Clin. Investig.- 1971.- Vol. 50.- P. 492–499.

145. Slatopolsky E. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using “proportional reduction” of dietary phosphorus intake. / E. Slatopolsky, S. Caglar, L. Gradowska et al. // Kidney Int.- 1972.- Vol. 2.- P. 147–151.

146. Slatopolsky E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. / E. Slatopolsky, E. Delmez // Miner Electrolyte Metab.- 1995.- Vol. 21.- P. 91-96.

147. Slatopolsky E. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: high phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. / E. Slatopolsky, J. Finch, M. Denda et al. // J Clin Invest.- 1996.- Vol. 97.- P. 2534-2540.

148. Souberbielle J.C. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. / J.C. Souberbielle, A. Boutten, M.C. Carlier et al. // Kidney Int.- 2006.- Vol. 70, № 2.- P. 345-350.

149. Spiegel D.M. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. / D.M. Spiegel, K. Brady // Kidney Int.- 2012.- Vol. 81, № 11.- P. 1116-1122.

150. Steinl G.K. Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. / G.K. Steinl, J.H. Kuo // Kidney Int Rep.- 2020.- Vol. 6, № 2.- P. 254-264.

151. Stracke S. Long-Term Outcome after Total Parathyroidectomy for the Management of Secondary Hyperparathyroidism. / S. Stracke, F. Keller, G. Steinbach et al. // Nephron Clin Pract.- 2009.- Vol. 111, № 2.- P. C102-C109.

152. Stratton J. Predictors of recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy in chronic renal failure. / J. Stratton, M. Simcock, H. Thompson, K. Farrington // Nephron Clin Pract.- 2003.- Vol. 95, № 1.- P. c15-c22.

153. Sun X. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / X. Sun, X. Zhang, Y. Lu et al. // Sci Rep.- 2018.- Vol. 8, № 1:7743.

154. Szabo A. 1,25(OH)2 vitamin D3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. / A. Szabo, J. Merke, E. Beier et al. // Kidney Int.- 1989.- Vol. 35.- P. 1045-1056.

155. Tang J.A. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. / J.A. Tang, A.M. Salapatas, L.B. Bonzelaar, M. Friedman // Laryngoscope.- 2018.- Vol. 128, № 2.- P. 528-533.

156. Tentori F. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). / F. Tentori, M.J. Blayney, J.M. Albert et al. // Am J Kidney Dis.- 2008.- Vol. 52, № 3.- P. 519-530.

157. Tentori F. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. / F. Tentori, M. Wang, B.A. Bieber et al // Clin J Am Soc Nephrol.- 2015.- Vol. 10, № 1.- P. 98-109.

158. Torer N. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / N. Torer, D. Torun, N. Torer et al. // Transplant Proc.- 2009.- Vol. 41, № 9.- P. 3642-3646.

159. Tsai W.C. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in prevalent dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / W.C. Tsai, Y.S. Peng, Y.L. Chiu et al. // Int Urol Nephrol.- 2015.- Vol. 47, № 7.- P. 1203-1207.

160. van der Plas W.Y. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. / Plas W.Y. van der, R.R. Dulfer, A.F. Engelsman et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2017.- Vol. 32, № 11.- P. 1902-1908.

161. Vervloet M.G. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. / M.G. Vervloet, Z.A. Massy, V.M. Brandenburg et al. // Lancet Diabetes Endocrinol.- 2014.- Vol. 2, № 5.- P. 427-436.

162. Vicenti F. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. / F. Vicenti, S.B. Arnaud, R. Recker et al. // Kidney Int.- 1984.- Vol. 25.- P. 677-682.

163. Volovelsky O. Phosphorylation of Ribosomal Protein S6 Mediates Mammalian Target of Rapamycin Complex 1-Induced Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism. / O. Volovelsky, G. Cohen, A. Kenig et al. // J Am Soc Nephrol.- 2016.- Vol. 27, № 4.- P. 1091-1101.

164. Wang M. A Nomogram to Predict Hungry Bone Syndrome After Parathyroidectomy in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. / M. Wang, B. Chen, X. Zou et al. // J Surg Res.- 2020.- Vol. 255.- P. 33-41.

165. Wang M. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminium toxicity. / M. Wang, G. Hercz, D.J. Sherrard et al. // Am J Kidney Dis.- 1995.- Vol. 26.- P. 836-844.

166. Watanabe K. Indoxyl sulfate, a uremic toxin in chronic kidney disease, suppresses both bone formation and bone resorption. / K. Watanabe, T. Tominari, M. Hirata et al. // FEBS Open Bio.- 2017.- Vol. 7, № 8.- P. 1178-1185.

167. Wilkie M. Impact of Vitamin D Dose on Biochemical Parameters in Patients with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Cinacalcet. / M. Wilkie, G. Pontoriero, F. Macario et al. // Nephron Clin Pract.- 2009.- Vol. 112, № 1.- P. c41-c50.

168. Witteveen J.E. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. / J.E. Witteveen, S. van Thiel, J.A. Romijn, N.A. Hamdy // Eur J Endocrinol.- 2013.- Vol. 168, № 3.- P. R45-R53.

169. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. / M. Wolf // Kidney Int.- 2012.- Vol. 82, № 7.- P. 737-747.

170. Xie Y. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. / Y. Xie, B. Bowe, A.H. Mokdad et al. // Kidney Int.- 2018.- Vol. 94, № 3.- P. 567-581.

171. Yang M. Factors predictive of critical value of hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. / M. Yang, L. Zhang, L. Huang et al. // Ren Fail.- 2016.- Vol. 38, № 8.- P. 1224-1227.

172. Yi H. Prevention of enhanced parathyroid hormone secretion, synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure in rats: possible direct role of phosphorus. / H. Yi, M. Fukagawa, H. Yamato, M. Kumagai et al. // Nephron.- 1995.- Vol. 70.- P. 242-248.

173. Yu N. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. / N. Yu, P.T. Donnan, M.J. Murphy, G.P. Leese // Clin Endocrinol (Oxf).- 2009.- Vol. 71, № 4.- P. 485-49

St PETERSBURG UNIVERSITY

On the rights of the manuscript

PAVEL N. KISLYY

Risk factors of hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients

3.1.18. Internal diseases

Dissertation thesis
application for the degree of
Candidate of Medical Sciences

Translation from Russian

Scientific supervisors:
Doctor of Medicine, associate professor
Shishkin A.N.
Doctor of Medicine
Zulkarnaev A.B.

St Petersburg – 2022

Table of contents

INTRODUCTION 180
Study thesis relevance 180
Study thesis elaboration 181
Study purpose 182
Study objectives 182
Study scientific novelty 182
Study theoretical and practical significance 183
Materials and methods 183
Key thesis submitted to approval 184
Study results reliability and approbation 184
Study results practical implementation 185
Applicant personal contribution 186
Publications 186
Dissertation thesis structure and size 186
CHAPTER 1. SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON RENAL REPLACEMENT THERAPY. CURRENT STATE (literature review) 187
1.1. Secondary hyperparathyroidism prevalence 187
1.2. Secondary hyperparathyroidism pathogenesis 187
1.2.1. Initial changes in SHPT 188
1.2.2. SHTP progression 192
1.3. Secondary hyperparathyroidism diagnosis 199
1.3.1. Clinical manifestations 199
1.3.2. Diagnostics 201
1.4. Secondary hyperparathyroidism treatment 205
1.4.1. Medical management 205
1.4.2. Local Injection of Alcohol and Active Vitamin D Derivatives 207
1.4.3. Surgical treatment 208
1.5. SHPT surgery complications. Hypocalcemia 209
1.6. Resume on literature review 212
CHAPTER 2. STUDY MATERIALS AND METHODS 213
2.1. Study scope and design, inclusion and exclusion criteria 213
2.2. Study subjects 213
2.3. Examinations 215
2.4. Surgery 218
2.5. Postoperative follow-up 219

2.6. Statistical analysis…….…….……..…..……...…….. 220
CHAPTER 3. HUNGRY BONE SYNDROME IN EARLY AND LATE POSTOPERATIVE PERIOD…...……...……...…..……..….....…...…..…...….....…….. 223
3.1. Post-PTE hungry bone syndrome incidence…….……...……... 223
3.2. Hungry bone syndrome persistence duration…….……. 226
3.2.1. Early postoperative period…….…….…….. 226
3.2.2. Late postoperative period – hypocalcemia….....….....…...…...…….. 227
3.2.3. Late postoperative period – severe hypocalcemia…….…..…..….....……. 230
3.3. Univariate analysis of the severe hypocalcemia risk factors in early postoperative period. 233
3.4. Multivariate analysis of severe hypocalcemia risk factors in early postoperative period... 269
3.5. Late postoperative period hypocalcemia risk factors.....……....…….…….. 280
RESUME….…….……..……290
CONCLUSIONS..….……..……... 308
PRACTICAL RECOMMENDATION…...……309
ABBREVIATIONS……..…….……..……..….……. 311
REFERENCES…….….. 312

INTRODUCTION

Study thesis relevance

The number of patients with chronic kidney disease (CKD) in need of renal replacement therapy (RRT) is steadily increasing worldwide, including the Russian Federation [1, 170]. One of the most common CKD complications is secondary hyperparathyroidism (SHPT) caused by chronic kidney disease mineral-bone disorders (CKD-MBD), which affects significantly the RRT patient's quality of life [16, 157]. SHPT complications include bone structure abnormalities, soft tissues and vascular calcifications, leading to an increased risk of all-cause mortality compared to the general population [21, 112, 156]. In addition, a number of SHPT symptoms, such as itching, bone pain or restless legs syndrome, could significantly reduce the dialysis patients' quality of life.

In case of conservative therapy is ineffective, surgical treatment - parathyroidectomy (PTE) - remains the only method of SHPT correction. Successful PTE leads to a rapid decrease in serum PTH concentrations and eliminates such clinical symptoms as bone pain and itching. In addition, the surgery increases patient survival, diminishes erythropoietin resistance, increases bone mineral density and reduces fractures risk in SHPT patients receiving RRT with a dialysis [31, 80, 134].

The most common therapeutic complication in post-PTE period is hungry bone syndrome, manifested by rapid development of hypocalcemia of different severity [74]. Severe hypocalcemia clinical manifestations include paresthesia, muscle seizures up to tetany, respiratory disturbances due to laryngospasm (stridor) and cardiac arrhythmias. Hypocalcemia persists in late postoperative period, thus requires constant calcium and active vitamin D derivatives intake, which, in turn, could promote vascular calcification progression and increase the risk of low-turnover (adynamic) bone disease in RRT patients [143].

Hypocalcemia symptoms often occur the patients prior the analysis result is received and interpreted by a clinician. Therefore, early identification of the patients at high severe hypocalcemia risk is extremely important for its prevention and treatment. A differentiated approach to preoperative patient management and post-PTE follow-up will reduce hungry bone syndrome incidence and improve early and long-term treatment outcomes of this patient population.

Study thesis elaboration

According to literature data, the hungry bone syndrome incidence in patients undergone PTE due to SHPT varies widely, from 28% to 88% [65, 87], with hypocalcemia persistent for weeks to months. The results of existing studies investigated risk factors for post-PTE hungry bone syndrome in RRT patients are often contradictory, which is due to the majority of the published papers included a relatively small number of observations (60-170 patients). There is no consensus on whether patient age, renal replacement therapy modality and duration, performed surgery type or preoperative calcimimetics intake affect hungry bone syndrome incidence [87, 159, 168, 171]. The majority of studies have shown that severe hypocalcemia risk correlates with some laboratory parameters (preoperative PTH, total calcium and alkaline phosphatase levels), although these could not be considered as hungry bone syndrome independent predictors [50, 97, 153, 159, 164, 171]

Evidences regarding laboratory parameters cut-off values indicating reliably increased severe hypocalcemia risk are also contradictory. Rare studies explored the relationship of postoperative hypocalcemia with bone formation and resorption biochemical markers: osteocalcin, calcitonin and collagen type I telopeptide fragments [50], however, these parameters, as well as the number of osteoclasts according to bone biopsy data, could hardly be apply within everyday practice as prognosis predictors.

Hypocalcemia persistence in PTE late postoperative period, as well as its risk factors have been studied extremely little – of our knowledge, there was a single research work devoted to this topic, which had the sample size of 87 patients only [46].

In addition, an ability to predict preoperative hypocalcemia after PTE with some routine medical parameters is important for clinical practice. Thus, the existing gaps in the disease risk factors and predictors understanding for both early and late post-PTE period hypocalcemia in RRT patients grounded the conduct of this study.

Study purpose

To identify the most significant risk factors for hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in program dialysis patients.

Study objectives

1. To assess prevalence and persistent duration of hypocalcemia and severe hypocalcemia in early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in program dialysis patients.
2. To analyze risk factors for severe hypocalcemia in early postoperative period after PTE.
3. To develop a method of PTE early postoperative period severe hypocalcemia probability evaluation.
4. To assess prevalence and persistence duration of hypocalcemia and severe hypocalcemia in late postoperative period after PTE.
5. To analyze risk factors for severe hypocalcemia in late postoperative period after PTE.

Study scientific novelty

Moderate and severe hypocalcemia prevalence in early postoperative period after PTE was studied for the first time on a large sample of dialysis-dependent patients. This made it possible to identify modifiable and unmodifiable risk factors for severe hypocalcemia, as well as long-persistent hypocalcemia in early post-PTE period.

A method of PTE early postoperative period severe hypocalcemia risk evaluation was developed.

Moderate and severe hypocalcemia prevalence and persistence duration in late post-PTE period with a follow-up of up to 72 months long were assessed for the first time, risk factors for hypocalcemia in late postoperative period were identified.

Study theoretical and practical significance

High hypocalcemia incidence in early and late postoperative period after PTE (including long-persistent course) in programed dialysis patients determines the need to develop approaches to its prevention.

The risk factors analysis made it possible to define a group of patients at increased risk of severe hypocalcemia occurring immediately after the surgery, which requires a personalized management.

The developed method allows to predict severe hypocalcemia and long-persistent severe hypocalcemia in early postoperative period, as well as the need for prolonged hospitalization after PTE.

The patients with the risk factors identified require a personified management for late postoperative period hypocalcemia effective prevention.

A set of the conducted studies supplements the existing ideas about hypocalcemia prevalence and treatment efficacy in early and late postoperative period after PTE, and thus serve a basis for further research planning and conduct.

Materials and methods

The study was designed as a retrospective observational study.

The study database was compiled based on systematic information on parathyroid glands surgeries performed in St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, as well as the disease anamnesis and catamnesis obtained from the “Ekonbol-3” medical information system. Further, the data were supplemented with local nephrology center and hemodialysis centers reports, as well as discharge epicrisis in case of patients were treated in other hospitals or outpatient centers.

The study follow-up period postoperatively ranged from 3 to 72 months.

The study results and conclusions obtained are objective, which is ensured by a large amount of clinical data and a representative analyzed sample from the general population. This also allows applying practical recommendations to the general population of patients receiving treatment with program hemodialysis.

Key thesis submitted to approval

1. Post-parathyroidectomy hypocalcemia incidence in patients on programmed dialysis remains high both in early and late postoperative period.

2. The most significant risk factors for both severe hypocalcemia development and persistence in early post-PTE period are preoperative alkaline phosphatase, parathyroid hormone and serum ionized calcium levels. The risk factors for prolonged hospitalization are preoperative serum parathyroid hormone and β-CrossLaps level.

3. The most significant risk factors for hypocalcemia in late postoperative period are baseline alkaline phosphatase and serum ionized calcium levels.

Study results reliability and approbation

The obtained results reliability is ensured by an objective and comprehensive analysis of previous research studies results concerning the study topic, and a representative sample of large size, as well as by optimal data analysis methods used that is confirmed by the results presentation at major Russian and foreign conferences. Scientific statements, conclusions and practical recommendations postulated in the dissertation thesis are supported by convincing data clearly presented in tables and figures provided.

The study results were discussed at the largest specialized conferences in Russia and abroad:

- Scientific and practical conference “Polymorbidity of pathology - the most important problem of modern emergency hospital”, September 10-11, 2015, St. Petersburg.

- The Russian Dialysis Society IX Conference within the “Nephrology Week 2015”, September 15-16, 2015, St. Petersburg.
- The Russian Dialysis Society XIV North-Western Nephrology School, June 7-10, 2015, St. Petersburg.
- St. Petersburg and the North-Western District VIII Regional Conference “Topical issues of renal replacement therapy”, December 10-11, 2016, Sestroretsk.
- Scientific and practical conference “Renal pathology and extracorporeal hemocorrection in a multidisciplinary hospital: from a highly specialized to an integrative approach”, November 23, 2017, St. Petersburg.
- Newly Independent States Nephrologists V Congress, September 21-22, 2018, Astana.
- 56th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress, June 13-16, 2019, Budapest.
- 57th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress, June 6-9, 2020, on-line.
- 4th European Renal Osteodystrophy (EUROD) meeting, June 14-15, 2021, on-line.
- The Russian Dialysis Society XX Northwest Nephrology School, May 28-29, 2021, St. Petersburg.
- 59th European Renal Association Congress, June 19-21, 2022.

Study results practical implementation

The results of the dissertation thesis were introduced by the author into clinical practice of the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies Endocrinology and Endocrine Surgery Department, Nephrology and Dialysis Department, as well as Anesthesiology and Resuscitation Department.

Applicant personal contribution

All the publications were written personally by the applicant. The publications co-authors provided methodological and scientific consulting, assisted in the patient selection and the study designing. The database compilation, analysis and summarizing the results obtained, as well as the writing of all dissertation sections were carried out personally by the applicant. The dissertation thesis scientific statements, conclusions and practical recommendations submitted for the approval were formulated by the applicant alone.

The author was directly involved in medical practice, providing advisory assistance to patients in preoperative and postoperative period.

Publications

9 papers have been published on the dissertation thesis topic, 1 of them were published in specialized peer-reviewed Russian journals included in the Scopus scientometric database, 5 of them were published in specialized foreign journals included in the Web of Science Core Collection scientometric database.

Dissertation thesis structure and size

The dissertation thesis is presented on 331 pages of typewritten text, illustrated with 38 figures, contains 37 tables; includes an introduction, a literature review, descriptions of patients and research methods, as well as chapters of personal observations, resume, conclusions, practical recommendations, a list of abbreviations and a list of references containing 173 sources, including 12 Russian and 161 foreign authors.

CHAPTER 1. SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON RENAL REPLACEMENT THERAPY. CURRENT STATE (literature review)

1.1. Secondary hyperparathyroidism prevalence

According to the Renal Replacement Therapy Register of the Russian Dialysis Society, the number of patients with chronic kidney disease receiving renal replacement therapy has one and a half fold increase over the last 5 years, and accounted for 54,953 people at the beginning of 2019 [1].

Secondary hyperparathyroidism is a serious problem in patients suffering from CKD. According to DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), the largest observational study analyzed data from more than 35,000 CKD patients worldwide, excluding Japan, the number of patients with elevated parathyroid hormone (PTH) level has been steadily increasing since 1996 [157]. Particularly, every third patient in the Russian Federation receiving RRT had PTH level above 600 pg/mL in 2016 according to DOPPS data [16]. Hedgeman et al. have concluded based on evaluation of 35 publications from 25 countries that from 11,5% (Japan) to 54,2 % (Canada) of patients in dialysis centers in Europe, America and Asia have PTH level of more than 300 pg/mL [61]. In order to identify bone mineral disorders prevalence in dialysis patients of the Northwestern region of Russia, we have conducted a continuous screening, covered 1,594 patients from 19 dialysis centers [5]. The study confirmed high SHPT prevalence: 60% of patients had PTH level of more than 300 pg/mL, and 29% had PTH level of more than 600 pg/mL.

1.2. Secondary hyperparathyroidism pathogenesis

CKD progression leads to serious disorders in mineral and bone metabolism. In 2006, KDIGO group (Kidney Disease: Improving Global Outcome) introduced the term CKD-MBD (Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder), replacing the “renal osteodystrophy” term and allowing a broader vision of this pathological process, which includes not only bone diseases, but also calcium, phosphate, PTH and vitamin D

homeostasis disturbances as well as vascular and other tissues calcification [111]. Recent years, the conception of CKD-MBD pathogenesis has undergone significant changes owing discovery and understanding the role of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), Klotho co-factor as well as Wnt-b-catenin signaling pathway [3]. In early CKD stages, when the majority of nephrons remains active, compensatory mechanisms allow maintaining the balance; CKD-MBD signs usually appear at CKD stage 3, i.e. the glomerular filtration rate drops below 60 mL/min/1.73 m^2. This manifests as a tendency to hypocalcemia, hyperphosphatemia, a progressive increase in serum FGF-23 and PTH levels, a decrease in Klotho factor and calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) levels [43, 71, 73, 93]. These changes, in turn, are associated with bone structure abnormalities, cardiovascular and soft tissues calcification, leading to increased risk of all-cause mortality compared to the general population [21, 44, 112, 156]. Several large studies, specifically Floege et al. published in 2010 [45], proved clearly increased mortality risk due to the CKD-MBD laboratory parameters deviations from target values; this was subsequently confirmed in COSMOS study involved 6,797 patients from 20 European countries [41].

1.2.1. Initial changes in SHPT

Phosphates.

The precise sequence of biochemical processes leading to SHPT still remains a matter of debate. Since the 70s of the last century, it was postulated that serum ionized calcium concentration reduction and phosphate retention in the extracellular space play a primary role in early CKD stages. These resulted in increased PTH secretion stabilizing calcium and phosphate levels [144, 145]. Further, it was demonstrated that serum phosphate levels is not generally elevated in early CKD, thus, the hypothesis has lost its validity. Most often, phosphate level remains normal until CKD stage 4-5 [93, 113] and may even be moderately reduced in some cases, moreover, with additional phosphates consumption with food, its urinary excretion actually accelerates [100]. Nonetheless, normal or subnormal serum phosphate concentrations could be observed in early kidney disease owing enhanced PTH release provoked by a slight initial phosphate increase; PTH

in turn normalize serum phosphate levels immediately due to durable inhibition of tubular phosphate reabsorption.

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and Klotho factor.

FGF-23 is a recently identified hormone-like polypeptide phosphatonin mainly produced by osteocytes and osteoblasts. CKD is the most common cause of its chronically elevated serum levels [169]. At present, FGF-23 is recognized specifically as a major player in phosphate metabolism control. FGF-23 decreases serum phosphate level by reducing tubular phosphate reabsorption similar to, but independent of PTH. Moreover, in contrast to PTH, FGF-23 decreases the renal synthesis of calcitriol. To activate its receptors - FGFR-1 and FGFR-3 - Klotho factor (or more precisely a-Klotho) is required on tubular epithelial cells, which functioning as a co-receptor to confer FGFR specificity for FGF-23 [88]. Initially Klotho factor expression was found only in the distal tubules, however, it has subsequently been demonstrated in the proximal tubules as well. FGF23 production regulation and its interrelations with PTH, calcitriol, calcium, phosphates and Klotho factor are complex and only in the beginning of exploring. Isakova et al. demonstrated earlier increase in serum FGF-23 level compared to PTH level in patients with CKD [73]. This finding was confirmed by Japanese pathophysiologists in experiments used an animal model of CKD and anti-FGF-23 antibodies [60]. Klotho factor expression in kidneys, its serum levels and urinary excretion rate decrease with CKD progression [69, 94]. The presence of Klotho factor is required to allow FGF-23 specific function in the kidneys. However, Klotho also provides some FGF-23 independent effects. It acts within the tubular luminal side as an autocrine or paracrine enzyme regulating transporters and ion channels. It can directly enhance phosphaturia by modifying Na-phosphate cotransporter NaPi-2a [70]. Thus, question is what arises first in CKD – FGF-23 level increase or Klotho factor level decrease? The answer remains a matter of debate [119]. Literature data supports the view that reduction in renal Klotho factor synthesis precedes increase in skeletal FGF-23 production [129, 141].

With CKD progression phosphate, calcium, PTH, and calcitriol serum concentrations affect the increase in circulating FGF-23 independently [90, 137]. Despite its direct inhibitory influence on the parathyroid glands, FGF-23 contributes to the

secondary hyperparathyroidism progression due to renal calcitriol synthesis reduction and subsequent decrease in active intestinal absorption of calcium and phosphate. The complex interactions between serum FGF-23, Klotho factor, calcium and calcitriol as well as with parathyroid function in CKD are provided in Figure 1.1.

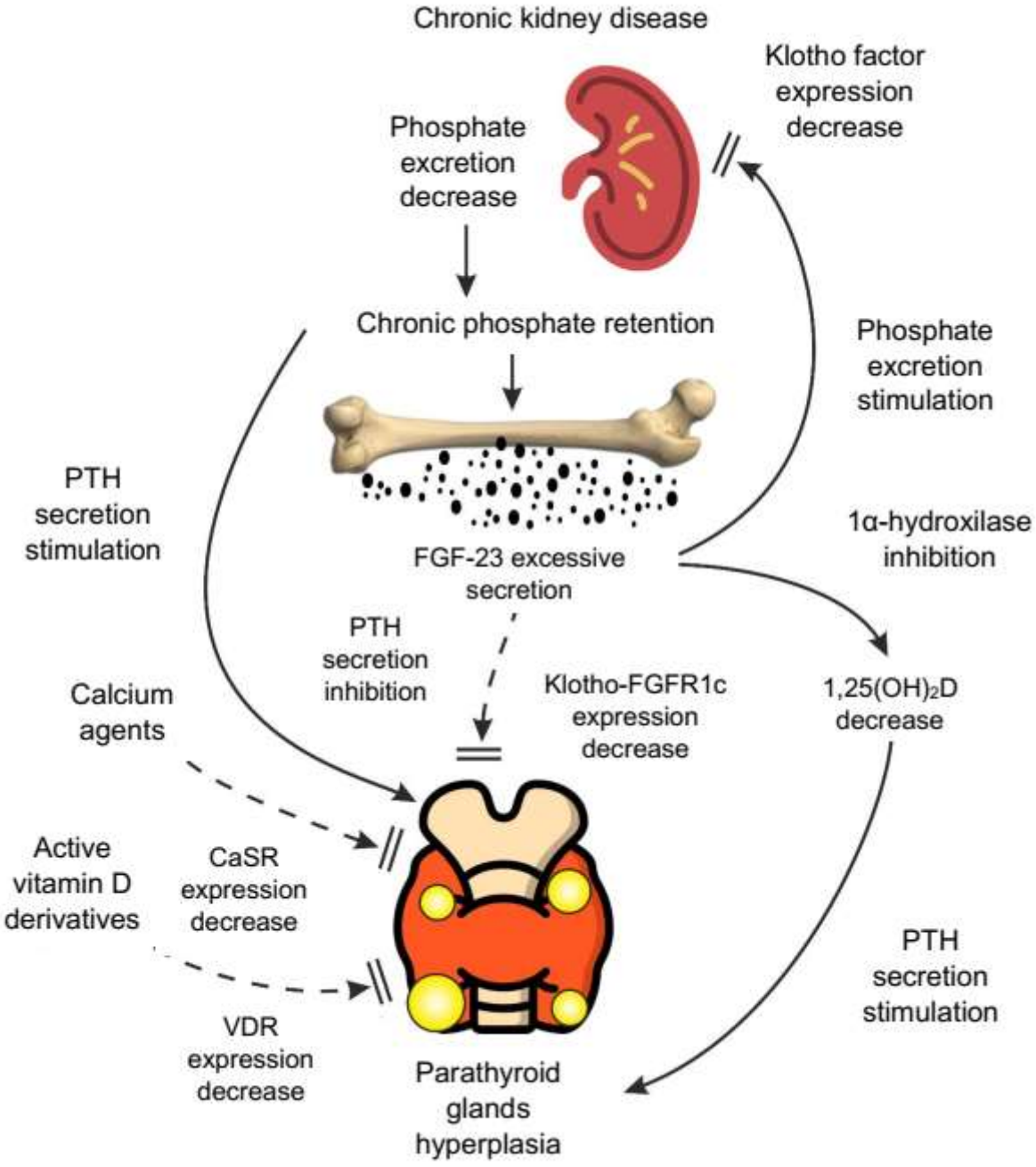

Figure 1.1. Schematic representation of mineral, hormonal and bone metabolism disorders over time in chronic kidney disease.

Calcium Deficiency.

Calcium metabolism disturbances may already be present in early CKD stages. A calcium deficiency state caused by a negative calcium balance resulting from low alimentary calcium intake and impaired active intestinal calcium absorption (although a positive calcium balance could be maintained by consumption of high amounts of calcium-containing phosphate-binding products) [64, 149], and a tendency to hypocalcemia due to skeletal resistance to the PTH action [85], as well as from reduced calcium-sensing receptor (CaSR) expression in the parathyroid cells. All these factors contribute to the parathyroid hyperfunction development [56, 85]. Their relative impact on mineral and bone metabolism increases with CKD progression. Such individual patient characteristics as the underlying nephropathy type, comorbidities, dietary habits, and amount of food intake contributes to the disease as well.

Calcitriol synthesis inhibition.

One-two decades ago the parathyroid hyperfunction development in a CKD onset was thought to be associated with inhibition of the renal calcitriol synthesis resulting from progressive loss of the functioning nephrons. The other important factor is, probably, the concomitant increase in serum FGF-23 concentration as this directly inhibits the renal calcitriol synthesis. On the contrary, PTH stimulates renal tubular 1α-OH-vitamin D hydroxylase activity, however a possible resistance to the hormone action should be noted. Which of these effects in regulating the activity of 1-alpha-hydroxylase is the leading one - direct inhibition of the enzyme by FRF-23 or its stimulation by PTH – may also depend on some other factors, including the concomitant effects of hyperphosphatemia, metabolic acidosis and uremic toxins. Thus, long-known direct relations between serum calcidiol and calcitriol as well as between serum calcitriol and glomerular filtration rate in CKD patients could be explained by the marked disturbances of calcitriol synthesis in them [104]. Such correlations are not observed in subjects with normal kidney function.

Eventually, serum calcidiol concentration is decreased in the majority of CKD patients [33, 109]. The reasons for this vitamin D deficiency state include lack of sunlight

or the sun exposure (especially in the elderly), intake of antiepileptic treatments, enhanced urinary excretion of calcidiol in complex with its binding protein in case of proteinuria, and a loss into peritoneal cavity in the peritoneal dialysis patients. All these factors may also contribute to calcitriol synthesis reduction [32].

Thus, the above-described impact of relative or absolute calcium and vitamin D deficiency increasingly gains the importance with CKD progression, and changes in phosphate levels becomes a key player, see Figure 1.2.

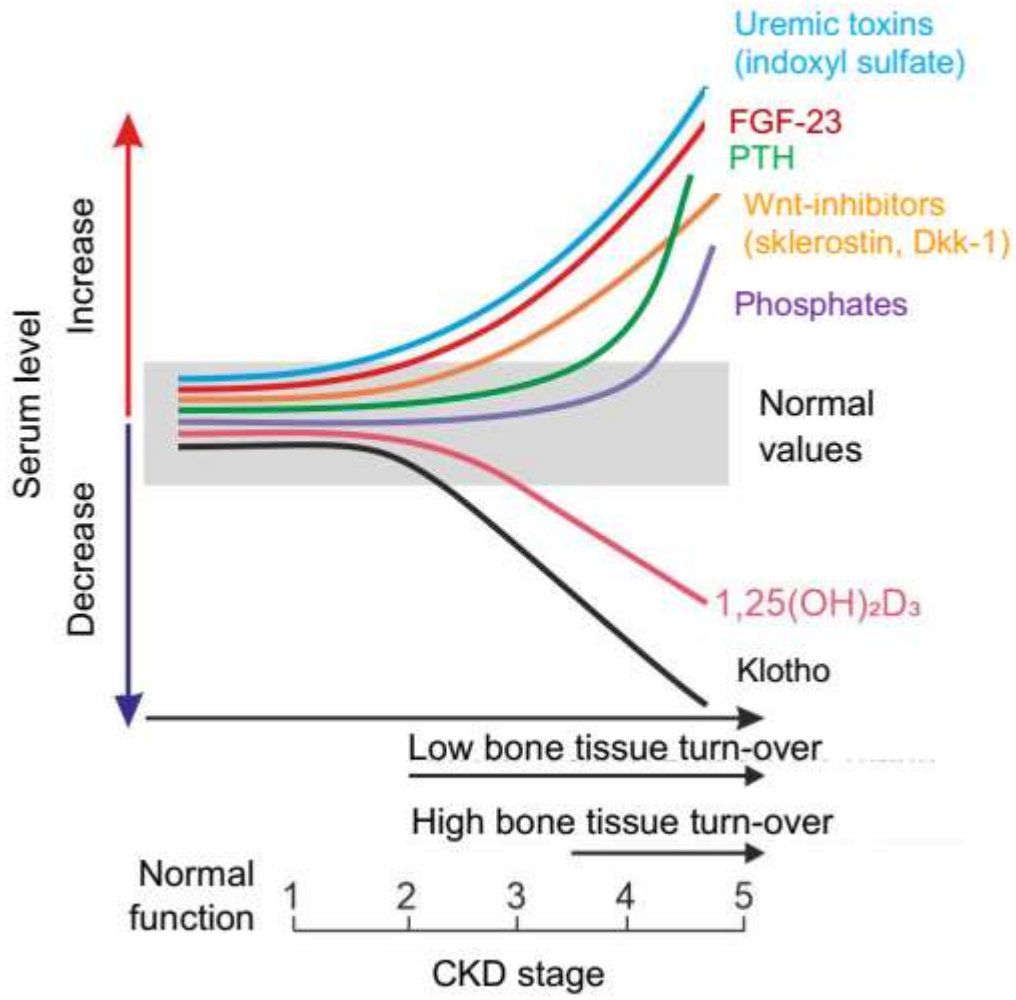

Figure 1.2. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease.

1.2.2. SHTP progression

Role of hyperphosphatemia.

With progressive loss of the functioning nephrons, phosphate filtration becomes more difficult as well as further reduce of its tubular reabsorption, which is already

suppressed maximally by high serum FGF-23 and PTH levels, these lead to phosphate retention and hyperphosphatemia are more frequently observed in CKD stage 4-5 [113].

FGF-23 increase and Klotho factor deficiency.

As mentioned above, an increase in circulating FGF-23 levels occurs in parallel with a progressive decrease in the glomerular filtration rate. Circulating FGF-23 may reach extremely high maladaptive concentrations in patients with end-stage kidney disease [164]. Simultaneously, Klotho factor concentration decreases in kidney and parathyroid tissues as well as in serum and urine of the patients and animals with CKD [69, 94, 119], being the most evident in advanced stages of the disease. The resulting resistance to FGF-23 action in kidney and parathyroid tissue favors hyperparathyroidism.

Uremic toxins.

Uremic syndrome could also play a specific role. It is well known, many substances accumulate along with phosphates in the uremic state and disturb vitamin D metabolism and function [52, 128]. Thus, indoxyl sulfate, which provides direct inhibitory effects on a bone turnover [168], has been shown to participate also in the development of skeletal resistance to PTH action [58].

Mechanisms involved in the further secondary hyperparathyroidism progression.

Generally, there are at least two distinct major mechanisms, which determine secondary hyperparathyroidism progression rate. The first is PTH increased synthesis and secretion, the second is parathyroid mass growth caused by enhanced cell proliferation (hyperplasia), and, to a lesser extent, by enlarged cell size (hypertrophy) (Figure 1.3). Although acute stimulation of PTH synthesis and secretion commonly occurs in the absence of enhanced cell growth, these two processes likely become tightly linked in case of chronic stimulation of the hormone synthesis and secretion. FGF-23 influence on these processes appear to be limited to PTH synthesis and secretion control, whereas the main regulatory factors involved are again calcitriol, calcium, and phosphate. With this, there are many interactions between the last three.

Parathyroid disorders associated with each of these factors should be discussed separately.

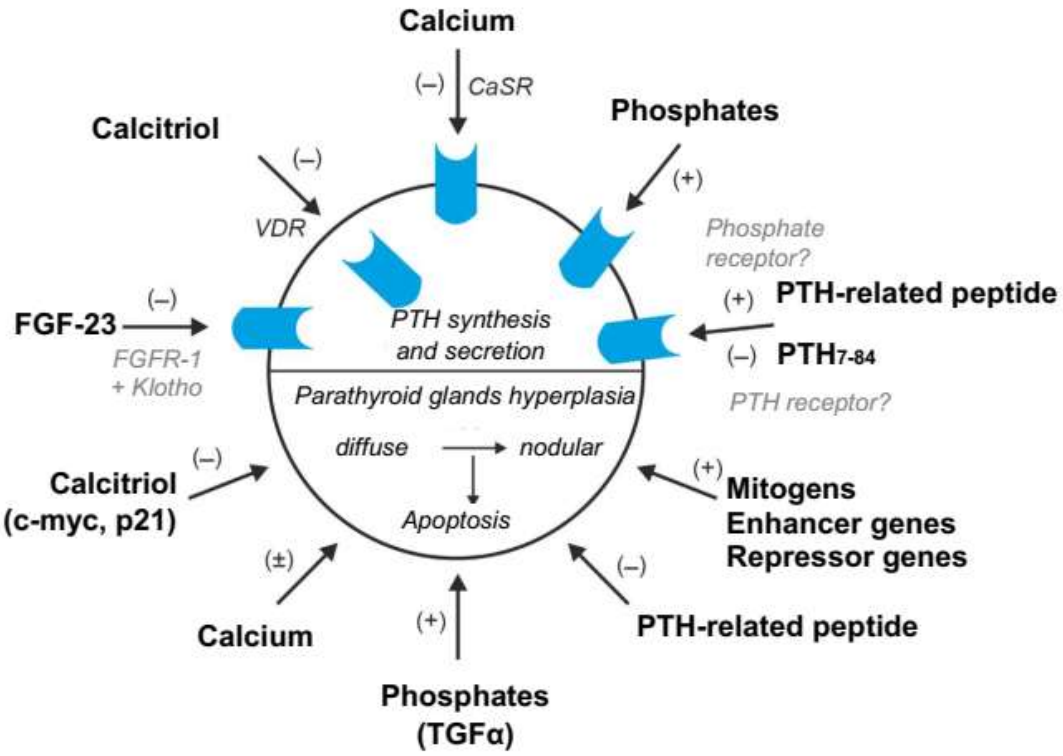

Figure 1.3. Secondary hyperparathyroidism pathogenesis. Schematic representation of parathyroid hormone synthesis and secretion (upper part), parathyroid cell proliferation and apoptosis (lower part), as well as a number of hormones and growth factors involved in the regulation.

Calcitriol.

The above-mentioned decrease in serum calcitriol level aggravates hyperparathyroidism by several mechanisms:

1) Low circulating calcitriol level and disturbing of its involvement into the pre-proPTH gene regulation result in insufficient inhibition of PTH synthesis [127, 128].

2) The second point of calcitriol application in PTH gene expression regulation becomes calreticulin. Calreticulin is a calcium-binding protein present within the cell endoplasmic reticulum, which regulates gene transcription by protein motif identification in steroid hormones nuclear receptor DNA-binding domain. Based on *in vitro* and *in vivo* experiments Sela-Brown et al. have suggested calreticulin might inhibit vitamin D effects on PTH gene [135]. Experimental hypocalcemia resulted in enhanced PTH gene

expression despite high serum calcitriol levels; this could explain a lack of response observed for the calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in many CKD patients.

3) The third, indirect mechanism of calcitriol action is mediated through a stimulatory effect on parathyroid CaSR expression, which was established by Brown et al. [24] and subsequently confirmed by Mendoza et al. [110].

4) The fourth mechanism, which is again a direct one, is a well-known vitamin D inhibitory effect on cell proliferation and a differentiation redirection towards mature slowly growing cells. Serum calcitriol decrease and its alternated effects on molecular targets favors abnormal cell growth. This applies to parathyroid tissue as well, leading to parathyroid hyperplasia [142, 154].

5) Finally, a number of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms potentially affects the degree of parathyroid cell proliferation, however the exact mechanism of this remains unknown. [40, 115].

Calcium.

Ca^{2+} is a long-known primary regulator of PTH secretion. Even small changes in serum Ca^{2+} concentration result in immediate changes of PTH release, duration of which depends on serum Ca^{2+} normalization rate. The majority of *in vitro* studies reported decreased Ca^{2+} responsiveness of hyperplastic parathyroid cells. *In vitro* studies showed that calcium concentration set point required for PTH secretion was greater in primary parathyroid adenomas cells and secondary hyperplastic parathyroid cells (due to CKD) compared to normal cells [26]. Such a relatively poor Ca^{2+}-response contributes likely to increased PTH levels observed in secondary hyperparathyroidism patients.

A decrease in CaSR protein expression was shown in both primary parathyroid adenoma and secondary parathyroid uremic hyperplasia tissues [53, 82]. There was a significant decrease of CaSR in diffusely growing hyperplastic tissue in secondary uremic hyperparathyroidism, with the most evident decrease seen in nodular areas (which is a marker of advanced hyperparathyroidism with autonomously growing cells focuses) [53].

Shifts in calcium concentration set point toward higher values in dialysis patients had been a much less distinct compared to those observed in uremic parathyroid tissue

during *in vitro* studies. Although CKD patients with a mild to moderate hyperparathyroidism mostly had the normal set point, this was altered in severe cases of parathyroid hyperfunction with concomitant hypercalcemia [55]. Another difficulty in interpreting the results of parathyroid function tests in dynamic concerns parathyroid gland size. The parathyroid cells have a basal course of PTH release, which is non-suppressible even at high Ca^{2+} levels, thus the increase of parathyroid mass *per se* could result in excessive PTH secretion [55]. This can theoretically occur with the intact calcium response of the cells as well. Taking to account there is parathyroid hyperplasia of some extent in nearly all patients with CKD stage 3-5, PTH secretion alterations due to parathyroid mass increase become difficult to distinguish with those attributable to cells calcium response changes using the four-parameter model for *in vivo* studies [57].

Serum phosphate.

Increased PTH secretion is also associated with hyperphosphatemia. Hyperphosphatemia leads to a decrease in the renal calcitriol synthesis, probably mainly due to FGF-23 production increase. Direct phosphate effects on parathyroid cells PTH secretion was long time assumed. However, it has been formally demonstrated *in vitro* only in 1996 [9, 118, 147], which required use of either intact rats' parathyroid glands or cows' parathyroid tissue slices – since it had not been possible to show such direct stimulation using the classic model of isolated bovine parathyroid cells. Serum phosphate concentration increase in the intact (or partially intact) parathyroid tissue incubation milieu leads to PTH secretion stimulation within several hours in the absence of any Ca^{2+} concentration change [10].

A high phosphate diet threatens a rapid induction of parathyroid hyperplasia along with enhanced PTH secretion. As shown in previous animal studies a phosphate-rich diet resulted in the parathyroid mass increase and hyperfunction [146]. Subsequently, the direct phosphate influence on parathyroid cells proliferation was established based on hyperplasia observed in CKD animals [116, 147]. With this, early dietary phosphate restriction prevented both excessive PTH secretion and parathyroid hyperplasia [116, 147, 172].

Along with the direct stimulation of PTH secretion, phosphates are capable of directly inducing parathyroid hyperplasia, which was demonstrated *in vitro* used human parathyroid cells culture: a cell proliferation index was higher in the high phosphate concentration incubation medium compared to the low concentration medium [133].

As was mentioned earlier, FGF-23 plays the important role in serum phosphate level control. Elevated serum FGF-23 concentration in CKD leads to the proximal tubular phosphate reabsorption inhibition, thus provides the maintenance of serum phosphates levels within the normal range. However, a phosphate concentrations decrease resulted from FGF-23 effects could inhibit indirectly PTH secretion (increase of which is related to high phosphate levels), thus aggravates parathyroid secretory activity suppression by FGF-23.

FGF-23 and Klotho factor.

Generally, FGF-23 inhibits PTH synthesis and secretion by interaction with its receptor - FGFR-1 (IIIc splicing variant). In advanced CKD stages FGF-23 inhibitory effects are partially or even completely abolished resulted from expression downregulation of the FGFR-1 and its co-receptor – Klotho factor [27, 49, 86]. However, initial expression upregulation of FGFR-1 and Klotho factor, owing Na^+/K^+-ATPase driven pathway, contributes to enhanced PTH secretion in response to FGF-23 in early CKD stages [68], nonetheless this is yet to be further determined in research studies. Recent findings suggested, Klotho factor plays a key role in PTH synthesis suppression and parathyroid growth (even in the absence of CaSR) [39]. Moreover, a physical interaction between Klotho factor and CaSR has been demonstrated. Specific deletion of parathyroid tissue CaSR gene led to elevated serum PTH levels and parathyroid hyperplasia, whereas a concomitant deletion of Klotho factor gene in parathyroid cells exacerbated this condition.

MicroRNAs.

More recently, an important role of microRNAs (miRNAs) in physiological regulation of parathyroid function, and a disturbance of such regulation in secondary hyperparathyroidism in CKD were demonstrated [139, 140]. Disturbed function was observed in many miRNAs in experimental uremic hyperparathyroidism, supporting a

specific contribution of these molecule to the pathology development. Namely, increased PTH secretion was shown for the let-7 abundant family inhibition in normal and uremic rats, as well as in mouse parathyroid cell cultures. Conversely, a decrease in the miRNA-148 family molecules levels prevented serum PTH increase in uremic rats, and also reduced the hormone secretion in parathyroid cell cultures. Thus, miRNA action represents another crucial mechanism in secondary hyperparathyroidism pathogenesis.

Other factors and conditions involved in the SHPT development.

As already mentioned above the uremia is suspected to be additional factor in secondary hyperparathyroidism pathogenesis, although its clear role is not yet determined. Recent studies have demonstrated the uremic state is likely to interfere with the binding of calcitriol to VDR [128] and with hormone-receptor complex penetration into the nucleus [127]. This potentially affects PTH synthesis and secretion as well as parathyroid cell proliferation. In addition, mTOR pathway activation in secondary hyperparathyroidism has been recently established to contribute to enhanced cell proliferation [163]. Inhibition of mTOR complex 1 by rapamycin decreased parathyroid cell proliferation both *in vivo* and *in vitro*.

Several publications indicated that patients with diabetes receiving dialysis therapy have relatively low serum PTH levels compared to those without diabetes. It was assumed the low bone turnover frequently observed in the uremic patients with diabetes [12, 63, 130, 162] is associated with low levels of biologically active PTH, which could be caused by PTH secretion inhibition or by the PTH peptide modification with advanced glycation end-products such as pentosidine [120], or by PTH oxidation [66, 67]. However, other studies have shown the diabetes-associated metabolic abnormalities could directly decrease bone turnover, independently of PTH effects [75]. In general, patients with low bone turnover tend to develop hypercalcemia both with normal or high dietary calcium consumption, probably due to diminished skeletal capacity of calcium uptake, which in turn results in reduced serum PTH levels. Thus, hypoparathyroidism promotes adynamic bone disease, but also vice versa - adynamic bone disease favors hypoparathyroidism.

Serum PTH low levels and a decreased PTH-response to hypocalcemia sare also associated with aluminum bone disease. Relatively low PTH levels may reflect either an

inhibition of PTH secretion by hypercalcemia commonly observed in patients with excessive aluminum levels [131] or a direct inhibitory effect of aluminum on parathyroid cell function [114]. Direct aluminum toxic effects have also been demonstrated *in vitro* [8, 62].

1.3. Secondary hyperparathyroidism diagnosis

1.3.1. Clinical manifestations

Even advanced secondary hyperparathyroidism remains clinically silent in most CKD patients. The manifestations are generally related to severe osteitis fibrosa and to hypercalcemia and/or hyperphosphatemia consequences.

At the symptoms onset, patients usually complain of pain in biomechanically exerted skeletal sites. The pain localization at rest is rather unusual and suggest other underlying causes. Severe proximal myopathy is seen in some patients, even in the absence of vitamin D deficiency. These symptoms and signs are more frequent in patients who suffer from mixed renal osteodystrophy, resulting from a combination of parathyroid hyperfunction and vitamin D deficiency. Skeletal fractures caused by only minor injuries are noted (low-energy fractures). These may also develop due to cystic bone lesions - so-called “brown tumors”, which occur in a small number of secondary hyperparathyroidism patients – Figure 1.4. Patella raptures or tendons avulsion may appear in advanced cases.

Figure 1.4. Tibial metaepiphysis giant “brown tumor” in a dialysis-dependent patient with secondary hyperparathyroidism. The author’s observation.

Uremic pruritus is most often associated with elevated end-products of calcium-phosphate metabolism, although other factors may be involved as well. Associated signs and symptoms are red eyes syndrome due to calcium deposition within the conjunctiva, cutaneous calcification, and pseudogout. The latter is a painful arthralgia of acute or subacute onset resulted from intra-articular deposition of radio-opaque calcium pyrophosphate dehydrate crystals.

A rare manifestation of cutaneous and vascular calcification in uremic patients is a calciphylaxis - calcific uremic arteriolopathy, which may occur as a result of secondary hyperparathyroidism, as well as of the other reasons [99]. The syndrome is characterized

by rapidly progressive skin necrosis involving buttocks and legs, particularly thighs, with possible progression into a gangrene and may be fatal.

1.3.2. Diagnostics

Secondary hyperparathyroidism biochemical diagnosis relies on almost 20 years of experience in serum intact PTH (iPTH) determination. Physiological serum iPTH levels do not fit for CKD patients since values in the normal range of healthy population are often associated with low bone turnover in these patients, whereas their normal bone turnover may be owing to serum intact PTH increase [13, 165].

Accumulation of a large non molecular form of so-called “intact” PTH: 1-84, which is detected by iPTH assays, has been described in CKD patients [23]. The large PTH fragment was initially named hPTH: 7-84 [92]. This is a crucial knowledge for PTH level values interpretation, since true iPTH: 1-84 represents only about 50-60% of the levels detected by the currently used intact PTH test-systems, moreover, hPTH: 7-84 antagonizes iPTH: 1-84 effects on serum calcium levels and osteoblasts [89]. In addition, a large variability has been found in different assay methods used for serum PTH measurement in CKD patients and hPTH: 7-84 detection in other concomitant diseases [148]. The differences in serum sampling and storage conditions may further complicate PTH assay results interpretation within clinical laboratories [77]. The assays detecting full-length (whole) human PTH instead of N-terminally truncated fragments were in development and supposed to be a major progress in this field [76]. However, PTH level measuring with third-generation assays is not widely used in present practice.

Whereas in mild to moderate forms of secondary hyperparathyroidism bone X-ray diagnosis is impossible, it becomes quite informative in severe disease. Typical lesions include resorptive defects on the cortical bone external and internal surfaces, which are most pronounced on the subperiosteal surface. Such lesions are generally detected first in the hand skeleton, specifically at the middle phalanges periosteal surface. Accelerated bone deposition at this site (periosteal neostosis) could also occur. Another characteristic feature is the distal limbs resorptive bone loss (acro-osteolysis), particularly at the terminal phalanges or the clavicles distal part, and in the skull (“pepper-and-salt” picture)

– Figure 1.5. The cortical bone at the time is progressively thinning and the spongy bone mass tends to increase, especially in the metaphyses. The latter event results in a specific sclerotic modification of the upper and lower thirds of the vertebrae, contrasting with the central rarefaction (“rugger jersey spine” picture) - Figure 1.6.

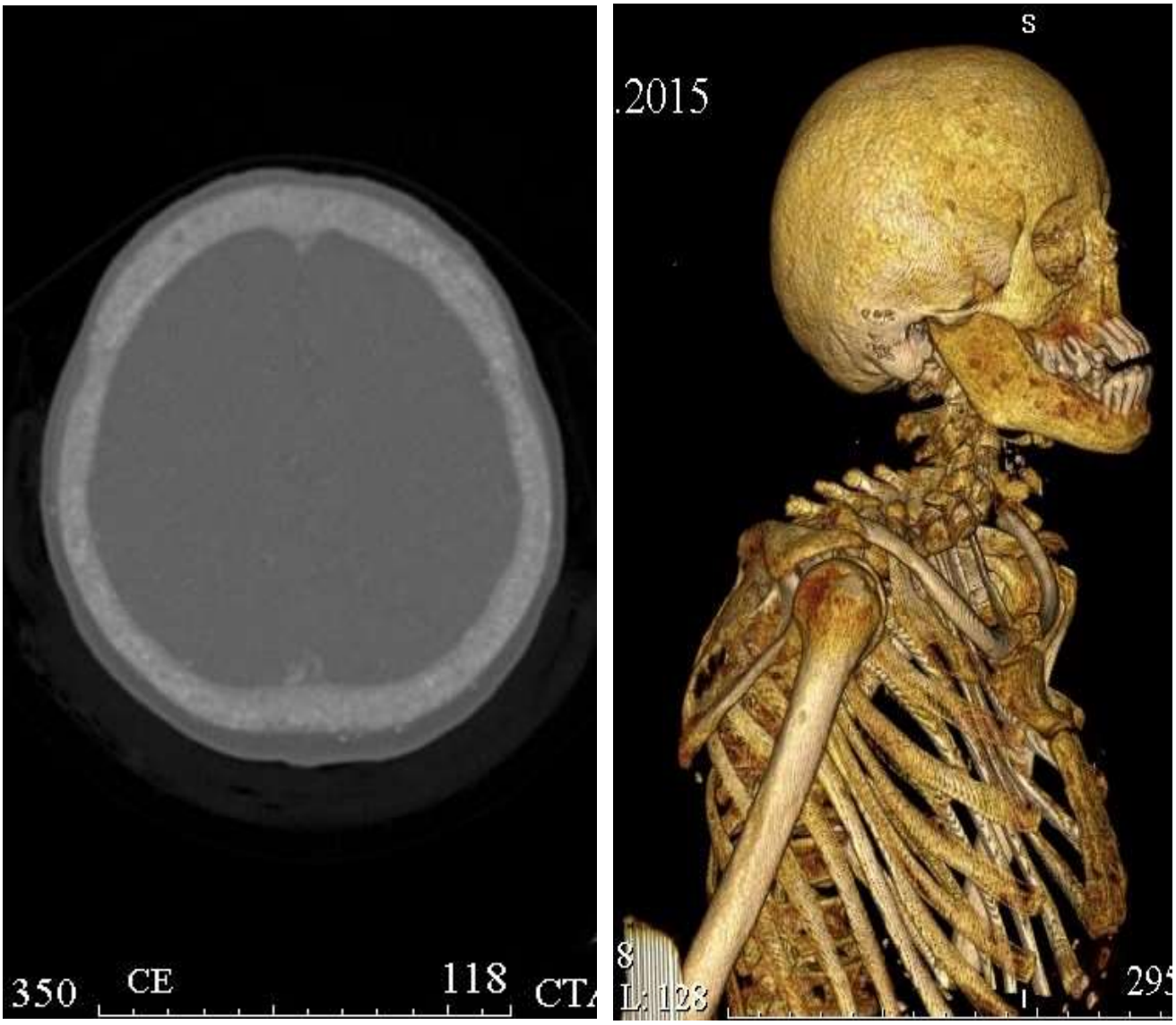

Figure 1.5. Typical X-ray picture of the skull bone modification in CKD stage 5 patients with severe secondary hyperparathyroidism. Left: the cortical bone loss and associated spongy bone mass increase are observed (“pepper-and-salt”); right: the same picture with CT-reconstruction. The author’s observations.

Figure 1.6. Typical pathological restructuring of the spinal bone tissue in a chronic hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism ("rugger jersey spine"). Along with the vertebrae cortical layer thinning and sclerosis combined with the spongy mass rarefaction, a pronounced thoracic spine deformity is observed. The author's observation.

In addition to the skeletal lesions, radiographs often reveal various types of soft tissue calcification. These include vascular calcifications, i.e. intimal plaques calcification (aorta, iliac arteries), as well as peripheral muscular arteries media diffuse calcifications (Mönckeberg type) (Figure 1.7).

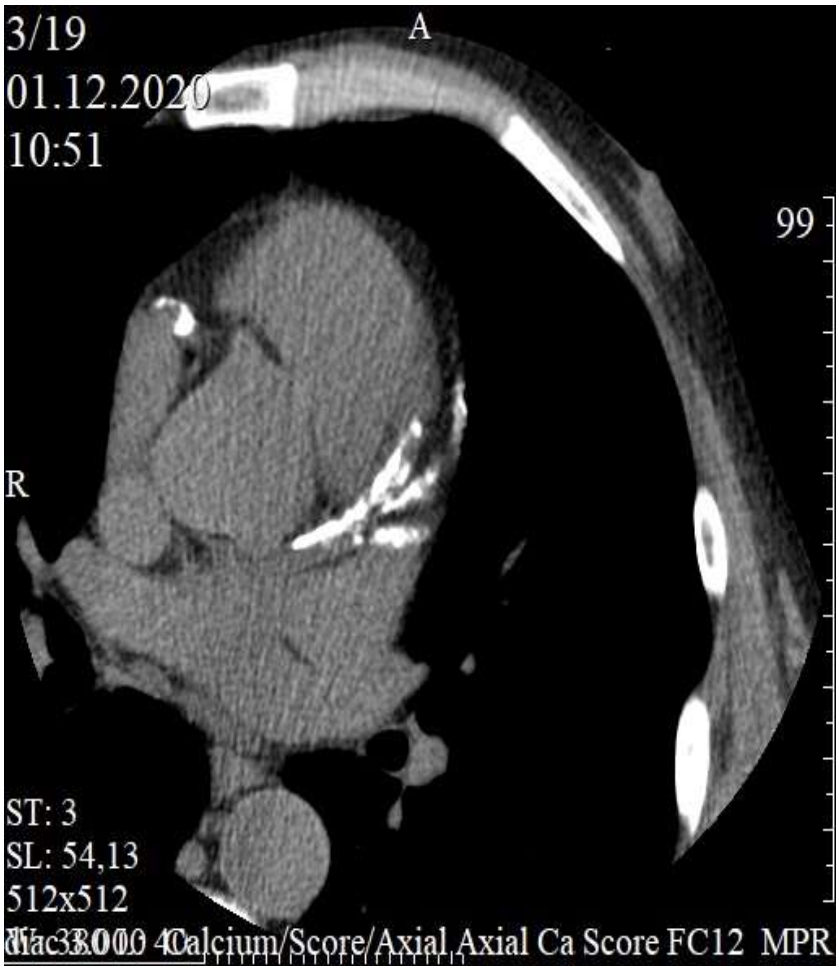

Figure 1.7. Coronary arteries massive calcification in a chronic hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism. The author's observation.

Calcium deposits may also be observed in joints bursas periarticular tissue and may exhibit tumor-like features (Figure 1.8). Quantitative assessment of vascular calcification and its progression in uremic patients become more reliable due to the electron-beam computed tomography and multiple slice computed tomography evolution [14]. However, these techniques are costly and not universally available; moreover, they could not differentiate arterial intima and media calcifications. Such a distinction can be obtained by the pelvis and thigh radiography, combined with the common carotid artery ultrasonography [103].

Figure 1.8. A massive tumor-like periarticular calcification in the elbow (left) and in the projection of C2-C4 cervical vertebrae processes transversa (right) of a severe secondary hyperparathyroidism patient. The author's observations.

1.4. Secondary hyperparathyroidism treatment

1.4.1. Medical management

The choice of SHPT medical therapy from the currently available options should take into account serum biochemistry parameters, radiological data, and, in accordance with the latest generally accepted standards, size of large parathyroid glands, assessed by ultrasound. A gland diameter of 5-10 mm or more is considered by some experts to indicate autonomous growth, which often is resistant to medical treatment [47].

Available medical treatment could be roughly divided to five major options, which could be combined in a specific way only, for instance phosphate intake restriction plus calcium supplements administration; oral phosphate binders use with concomitant vitamin D derivatives and calcimimetics prescription. [37, 107]. Renal replacement therapy efficacy is an additional important factor in dialysis patients. An optimal dialysis technique makes possible to control hyperphosphatemia, and provide a dialysate with

sufficient calcium level in accordance with individual requirement to avoid hypocalcemia and metabolic acidosis.

It is important patient's dietary phosphate intake to be determined on an individual basis and diminished, if possible. Foods containing phosphate additives should be especially avoided [34].

Calcium-containing phosphate binding agents should be given, preferentially during or at the end of phosphate-rich meals, to CKD patients with uncontrolled hyperphosphatemia who have no hypercalcemia or radiological signs of marked soft tissue calcifications. In case any of these are observed non-calcium-containing phosphate binders should be chosen. Calcium salts agents (such as calcium carbonate or calcium acetate) may control hyperphosphatemia efficiently as well as prevent serum iPTH increase in many cases [136]. Their use may however lead to calcium overload [64, 149] and consequent adynamic bone disease development [28]. Calcium- and aluminum-free oral phosphate binders such as sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate and lanthanum carbonate were developed and allowed hyperphosphatemia controlling without the potential danger of calcium overload. Moreover, sevelamer was shown to be effective in serum total cholesterol and LDL-cholesterol decrease as well as in serum HDL-cholesterol increase, and to slow arterial calcification progression in dialysis patients [30]. The effects of calcium-free, aluminum-free phosphate binders on serum iPTH are variable, depending on baseline iPTH and concomitant medications.

Another approach of hyperphosphatemia control, which subsequently allows to prevent or delay the secondary hyperparathyroidism development is a pharmacologic interference with active intestinal phosphate transport by phosphate/sodium cotransporter NaPi-2b oral inhibitors, such as already available niacin or nicotinamide, or recently developed agents, for example tenapanor [20]. Although, the results of available studies have not yet allowed it to be introduced into clinical practice.

Since the majority of CKD patients have at least some degree of vitamin D deficiency, the goal is to achieve its sufficient consumption [15, 33]. Active vitamin D derivatives (calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol) administered orally is generally the most

efficient in the moderate to severe secondary hyperparathyroidism correction. In hemodialysis patients, calcitriol or equivalents can be given either orally or intravenously.

Introduction of the calcimimetic cinacalcet into clinical practice enabled parathyroid hyperfunction control without increasing serum calcium or phosphate levels and thus changed the established treatment strategy. Calcimimetics modify the configuration of the CaSR, which was cloned by Brown et al in 1993 [25], by increasing its sensitivity to Ca^{2+}. Long-term cinacalcet administration in chronic hemodialysis patients showed its superiority in the secondary uremic hyperparathyroidism control compared to the standard treatment, since cinacalcet was capable of reducing not only serum PTH, but serum calcium and phosphate levels as well [17, 96, 121, 131]. Cinacalcet is generally well tolerated and does not induce significant adverse effects with the exception of gastrointestinal disturbances, which however cease in the majority of patients with time. Since its administration generally leads to serum calcium decrease, a close monitoring is required, at least initially, to avoid hypocalcemia. Cinacalcet can be combined with calcium-containing and non-calcium containing phosphate binders as well as with vitamin D derivatives [18, 167].

Recent discovery of intravenously active calcimetic etelcalcetide led to another series of clinical studies of secondary hyperparathyroidism treatment in hemodialysis patients [19]. An easy access to parenteral drug administration provides patients treatment adherence and allows reducing oral pill overload.

1.4.2. Local Injection of Alcohol and Active Vitamin D Derivatives

Parathyroid glands hyperplasia is asymmetrical in advanced secondary hyperparathyroidism, with some glands being pronouncedly enlarged while others are remaining relatively small, therefore local ethanol [51] or active vitamin D derivatives [138] injections could be implemented as an alternative therapy in medical treatment resistant patients. However, this approach has not reached widespread use in clinical practice outside of Japan. Other studies have not provide convincing results [35, 42].

1.4.3. Surgical treatment

Surgical correction remains the final symptomatic therapy option of the most severe secondary hyperparathyroidism forms uncontrolled by medical treatment [91]. клинических The most important is to prevent or correct the disease major clinical complications. The presence of severe parathyroid hyperfunction should be confirmed by clinical, biochemical and radiological data. According to the Russian national clinical guidelines for the CKD mineral and bone disorder diagnosis and treatment [117], HPT surgical treatment is indicated in the following cases:

– PTH level elevation of more than 1000 pg/mL for > 6 months, medical treatment resistant;

– pronounced uncontrolled hypercalcemia;

– clinical symptoms progression (osteo-articular pain increase, gait change);

– calciphylaxis with the skin ischemic ulceration development.

Foreign clinical recommendations, namely the KDIGO guideline (2017), determine the parathyroidectomy indications more widely: severe medical treatment resistant SHPT, with ‘severe’ considered as PTH level elevation of more than nine times the assay upper normal limit [81]. The PTH level borderline of the 800 pg/mL value is generally used in practice for the surgical intervention need indication [150].

Clinical symptoms and signs such as pruritus and osteo-articular pain are non-specific and therefore could not be reliable criteria for a surgery by their own. Similarly, serum calcium and/or phosphate isolated increase, even in case of concomitant soft tissue calciphylaxis, is not a sufficient criterion alone for parathyroidectomy (PTE); however, in a case of simultaneous persistently high serum PTH the latter disturbances may ground the decision for the surgery implementation.

One of two main surgical procedures is usually used: either a subtotal PTE or a total PTE with immediate auto-transplantation of the most intact gland part into the brachioradicalis muscle of the arm contralateral to the active venous access. There is no substantial difference of operative risks and outcomes between these procedures. The long-term recurrent hyperparathyroidism incidence is also comparable [48]. Some experts claim superiority of total PTE without parathyroid tissue re-implantation for the long-

term control of parathyroid hyperfunction, surgery tolerance and safety [151], however, that is not accepted by other specialists [36, 101, 152]. The total PTE without auto-transplantation is not recommended in uremic patients since persistent hypoparathyroidism and adynamic bone disease may consequently occur, which could result in severe complications especially in patients potentially required further kidney transplantation.

PTE was quite prevalent before the turn of the century, which did not change significantly between 1983 and 1996: for instance, 5.5 % of 7371 patients on RRT for this time period in Norther Italy required PTE. The same study have demonstrated increased PTE need with the prolonged renal replacement therapy duration: from 3.3 per 100 patient-years for those on RRT for no more than 5 years to 30 per 100 patient-years in case of more than 10 years RRT [105]. A recent USA study showed PTE rates significantly decreased in the first decade of the 21st century. In 2003 PTE was performed in 7.9 per 1000 patients; in 2005, a need for PTE felt to 3.3/1000 patients (most likely due to the cinacalcet market introduction); subsequently, in 2006 PTE frequency reached 5.5/1000 patients and remained stable until 2011 [83]. Thus, despite multiple medical treatment approaches are exists, PTE rates in the secondary hyperparathyroidism patients has not decline in recent years.

Parathyroidectomy is associated with higher short-term mortality, but lower long-term mortality in chronic dialysis patients [79]. A meta-analysis of 15 cohort studies, included more than 24 thousand patients, demonstrated ат evident decrease in both all-cause and cardiovascular mortality in patients after PTE compared with standard SHPT therapy. PTE clinical outcomes include also cardiovascular morbidity decrease, serum phosphate levels decrease, bone mineralization improvement, pathological fractures risk reduction, erythropoietin-resistant anemia course mitigation, patients' nutritional status as well as quality of life improvement [2, 11, 160].

1.5. SHPT surgery complications. Hypocalcemia

Parathyroidectomy is generally a fairly safe procedure: according to the large USA observational study results the 30-day mortality does not exceed 0.84%, with repeated

hospitalizations incidence of 8% and repeated surgical interventions in 7% of cases [155]. The most frequent surgical complications in early postoperative period are respiratory (4.2%), infectious (2.9%), as well as cardiovascular (1.8%) events. The long-term PTE surgical complications include the persistent and recurrent SHPT, with incidence of 5 to 80% as per different sources depending on the condition definition as well as on the postoperative follow-up duration [98]. Hypoparathyroidism is another long-term PTE complication with the extremely high prevalence of up to 63% [108].

The most common clinical complication in PTE postoperative period is rapid developing, often pronounced hypocalcemia, described in the literature as “hungry bone syndrome”. This is resulted from active bone remineralization due to elimination of suppressive PHT effects leading to the uncontrolled calcium and phosphate influx via the bone osteoblasts [74]. Most often, the severe hyperparathyroid osteodystrophy or high-turnover bone disease precedes the hungry bone syndrome. Severe hypocalcemia clinical manifestations include: prominent Trousseau or Chvostek signs, paresthesia, muscle seizures up to tetany, respiratory disturbances due to laryngospasm (stridor) and cardiac arrhythmias. Generally, the patients become symptomatic when serum calcium level is less than 1.9 mmol/L, however the symptoms could also occur with higher calcium values in case of advanced calcium decrease rate. Hungry bone syndrome incidence in PTE patients due to the SHPT varies widely, from 28% to 88% depending on the diagnosis criteria and sample selection rules [65, 87]. The condition is managed by oral and parenteral calcium agent prescriptions: thus, Russian national clinical guideline on CKD-MBD diagnosis and treatment suggest elemental calcium intake in a daily dose of 1-3 g and active vitamin D derivatives (alfacalcidol 0.5-2.0 mcg/day), with dose adjustment as necessary to maintain the ionized calcium level within the normal range. In some cases, elemental calcium administration of up to 12 g per day is required [22]. A recent study have investigated the possibility of prescribing alfacalcidol in high doses (up to 12 mcg/day) in the postoperative period [59]. Intravenous administration of calcium agents is essential in case of serum calcium decrease of less than 1.8 mmol/L or the hypocalcemia clinical symptoms manifestation, a 10% calcium gluconate solution is preferable, since it does not cause tissue damage with accidental extravasation [117].

Another therapeutic approach is the use of a calciumenriched dialysate (1.5-1.75 mmol/L). The literature describes the successful use of the recombinant human PTH (1-34) product teriparatide in persistent severe hypocalcemia [7]. Calcilytic agents development seems promising - for example, an in vivo study showed the increased PTH secretion in laboratory animals with the use of AXT194 belonged to such drug class [95]. Parathyroid tissue auto-transplantation could be considered on an individual basis in long-persistent hypocalcemia cases, if its cryopreservation was carried out previously.

The ability to predict preoperative severe hypocalcemia after a PTE is important for clinical practice. The results of existing studies investigated the risk factors for post-PTE hungry bone syndrome in patients on RRT are often contradictory. This is due to the majority of the published papers included a relatively small number of observations (60-170 patients). For example, in a study involving 130 patients an increased risk of hypocalcemia in females was shown [87], in another study with a 157 sample size, the increased risk was observed in males with a sex as an independent factor [171], в the third one did not indicate any correlations of sex and hypocalcemia development [159]. There is no consensus on whether the patients age, renal replacement therapy modality and duration, performed surgery type or preoperative calcimimetics intake affect the hungry bone syndrome incidence [168]. The majority of studies have shown the relations of severe hypocalcemia with some laboratory parameters (preoperative PTH, total calcium and alkaline phosphatase levels), although these lose sense when are included in multivariate models, i.e. these parameters could not be considered as hungry bone syndrome independent predictors [50, 97, 159, 171]. Alkaline phosphatase (AP) is probably the most affirmed risk factor among those possible for severe hypocalcemia, however, there are also several research works disputing this suggestion [153, 164]. Evidences regarding the laboratory parameters cut-off values indicating reliably the increased severe hypocalcemia risk are also extremely contradictory. Rare studies explored the relationship of postoperative hypocalcemia with bone formation and resorption biochemical markers: osteocalcin, calcitonin, collagen type I telopeptide fragments and others [50], however, these parameters, as well as the number of

osteoclasts according to bone biopsy data, could hardly be apply within everyday practice as prognosis predictors.

Hypocalcemia persists in late postoperative period in a number of patients after PTE, thus requires constant calcium and active vitamin D intake, which can provoke PTH suppression, increasing the risk of low-turnover (adynamic) bone disease as well as vascular calcification development [143]. Little is known about the persistent hypocalcemia duration and risk factors in late post-PTE period in SHPT. We are aware of only a single research work devoted to persistent hypocalcemia in dialysis patients after PTE, still has the small sample size of 87 patients observations [46].

1.6. Resume on literature review

Despite the possible medication approaches in SHPT management, parathyroidectomy remains the one and only treatment option in case of conservative therapy failure. In terms of possible operational complications, PTE is generally safe, provided that the intervention is performed by an experienced specialist of a profiled endocrine surgery clinic. The most common and frequently occurring therapeutic PTE complication is the hungry bone syndrome, manifested by a temporary or persistent decrease in the total and ionized serum calcium level. Existing data on the post-PTE severe hypocalcemia prevalence and risk factors are mostly controversial. With this, in spite of to date there is data on early postoperative hypocalcemia for PTE in SHPT (albeit ambiguous), very little is known about the hypocalcemia duration and persistence of in late post-PTE period as well as about its risk factors.

All of the above grounded further study of hypocalcemia prevalence and risk predictors in early and late period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism.

CHAPTER 2. STUDY MATERIALS AND METHODS

The study protocol was approved by the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies local Biomedical Ethics Committee (protocol No. 06/20 of 18 June, 2020).

The study was carried out at the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies Nephrology and Dialysis Department and Endocrine Surgery Department.

2.1. Study scope and design, inclusion and exclusion criteria

The study comprises a set of clinical trials conducted in a single purpose in several stages corresponding to their tasks. The study object was a mineral and bone disorder in CKD stage 5D patients on dialysis RRT. The study topics were the risk factors of severe hypocalcemia in the early and late postoperative period of PTE. The study subjects were CKD stage 5 patients receiving treatment with programmed hemodialysis or peritoneal dialysis.

The study was designed as a retrospective observational study.

Inclusion criteria:

- 18years of age and older,
- chronic kidney disease stage 5 (treatment with hemo- or peritoneal dialysis),
- successful parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism,
- reliable anamnesis and catamnesis available.

2.2. Study subjects

St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies is one of the largest European centers dealing with the secondary hyperparathyroidism treatment in dialysis dependent patients. Annually, on the basis of the Up to 350 surgeries are performed annually in SHPT patients receiving programmatic dialysis at the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies Endocrine Surgery Department. The database used for the retrospective analysis, was compiled

based on systematic information on the parathyroid glands surgeries performed in the clinic, as well as the disease anamnesis and catamnesis obtained from the “Ekonbol-3” medical information system. Further, the data were supplemented with the local nephrology center and hemodialysis centers reports, as well as the discharge epicrisis in case of patients were treated in other hospitals or outpatient centers. In the absence of subsequent information, patients were censored by the time of the last reliable data.

Initially, 994 CKD stage 5D patients undergone total or subtotal PTE for SHPT in 2011-2019 were included in the database. Subsequently, 248 patients were excluded due to the lack of reliable data on the postoperative period course. Thus, 746 patients were included in the analysis.

Median age of the operated patients was 48 years [Q1-Q3: 39; 56; from 19 to 79]. Women predominated among the operated patients – 51.9% (374 of 721), the proportion of men was 48.1% (347 of 721). Women were older than men: median age in women was 51 years [Q1-Q3: 41; 58; from 19 to 79] versus 46 years in men [Q1-Q3: 37; 54; from 19 to 79], p=0.0002. Of those patients for whom data on the RRT modality were available 96.7% (654 of 676) were treated with program hemodialysis (HD), while 3.3% (22 of 676) were treated with program peritoneal dialysis.

All patients received renal replacement therapy, median total duration of which at the first surgery for SHPT was 91 months [Q1-Q3: 50; 134.5; from 0 to 320]. With this, of those patients with available data 11% (65 of 591 patients) had undergone previous kidney transplantation and returned to dialysis therapy. Median period from the dialysis therapy resumption to the first surgery for SHPT in these patients was 54.5 months [Q1-Q3: 23.25; 102; from 5 to 234]. With the intact the renal allograft functioning period exclusion, median dialysis treatment duration in the entire study subjects cohort comprised 86 months [Q1-Q3: 48; 131; from 0 to 290]. Median age at the RRT initiation was 40 years [Q1-Q3: 29; 49; from 8 to 77]. Of those patients with available data 32.5% (200 of 616) received Cinacalcet treatment prior to PTE.

The main endpoints for early postoperative period were: severe hypocalcemia (defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L) on the second or third day after PTE, severe hypocalcemia throughout all four days after PTE, and

hospitalization duration of more than 7 days long; for late postoperative period (a year after PTE): hypocalcemia (defined as serum total calcium level of less than 2.1 mmol/ l).

2.3. Examinations

All patients preoperative examination included the routine questioning for complaints, collection of anamnesis morbi, evaluation of laboratory data (see below) and instrumental examination results (see below).

All patients admitted to the hospital underwent a routine outpatient examination including the following:

- hematology, ESR;
- coagulation panel;
- blood chemistry (ALT, AST, total bilirubin, creatinine, urea, C-reactive protein, glucose, total and ionized calcium);
- hormonal status determination (PTH; TSH, calcitonin – if indicated);
- *Tr. pallidum* antobodies, HCV antibodies, HBsAg antibodies, HIV 1,2 antibodies;
- electrocardiography;
- fluorography;
- parathyroid glands ultrasound;
- fibrogastroduodenoscopy;
- in case of the cardiovascular system pathology - echocardiography, daily ECG monitoring; in case of varicose veins anamnesis – lower limbs veins duplex examination, in case of ACVA anamnesis – brachiocephalic arteries duplex scanning of the;
- physician consultation;
- in case of comorbities – corresponded specialist consultation.

Inpatient preoperative examination additionally included repeated questioning for complaints, collection of anamnesis morbi, physical examination. All patients were assessed with laboratory tests for the PTH level, ionized calcium level; the blood type and Rh factor were defined; serum total calcium, nonorganic phosphates, alkaline phosphatase, β-CrossLaps, and vitamin D were also determined in some patients.

Preoperative laboratory parameters are presented in Table 2.1.

Table 2.1. Preoperative serum laboratory parameters. Median, the first and the third quartiles, minimum and maximum are presented.

Parameter	Value
Ca^{2+}, mmol/L	1.22 [1.14; 1.3] from 0.66 to 1.91
Ca total, mmol/L	2.47 [2.32; 2.6] from 1.7 to 3.29
Phosphate, mmol/L	2.01 [1.66; 2.34] from 0.68 to 3.53
PTH, pmol/L	131.7 [95.93; 198.9] from 33.9 to 1093
PTH, pg/mL	1237 [903.2; 1871] from 319.7 to 10307
Alkaline phosphatase, U/L	187.6 [124.2; 488.4] from 42.1 to 3342
β-CrossLaps, ng/mL	5 [3.49; 5.97] from 0.42 to 18

Parathyroid glands ultrasound was performed as part of the preoperative examination in all patients (a typical ultrasound picture of enlarged parathyroid glands is shown in Figure 2.1); for the purpose of topical diagnosis on the day of or the day before surgery neck contrasted computed tomography (CT) was performed as well (a typical CT picture is shown in Figure 2.2); parathyroid glands scintigraphy was performed if needed (a typical picture of radiopharmaceutical agent accumulation is shown in Figure 2.3). A fine needle biopsy with the flush PTH determination was performed in some cases for the parathyroid adenoma and thyroid node differentiation.

Figure 2.1. Typical ultrasound picture of enlarged parathyroid glands.

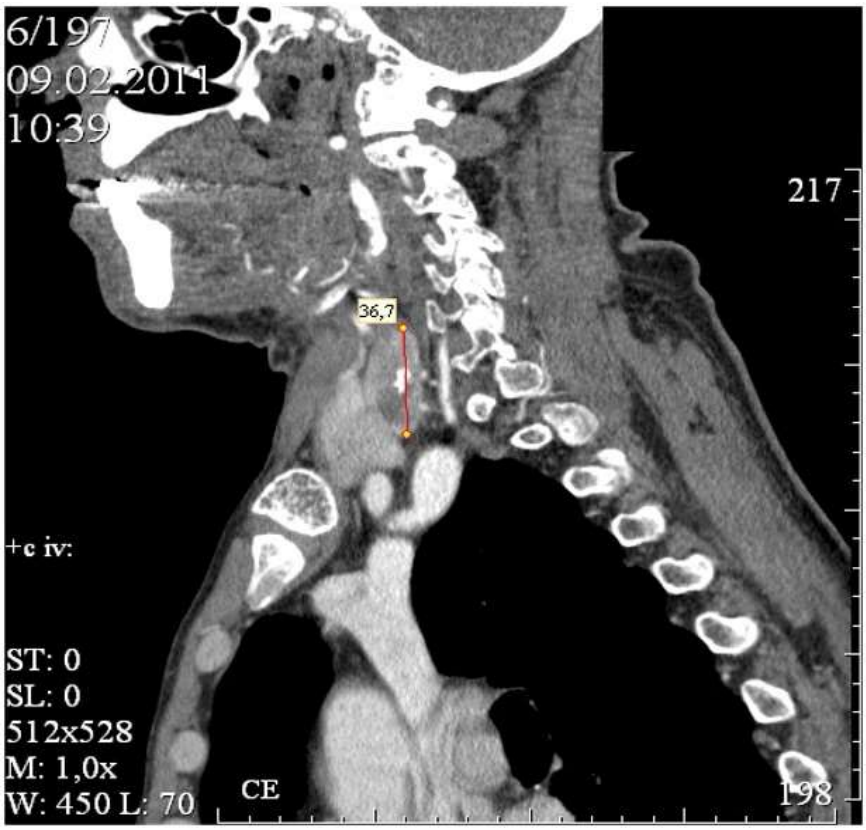

Figure 2.2. Typical contrasted CT picture of enlarged parathyroid glands.

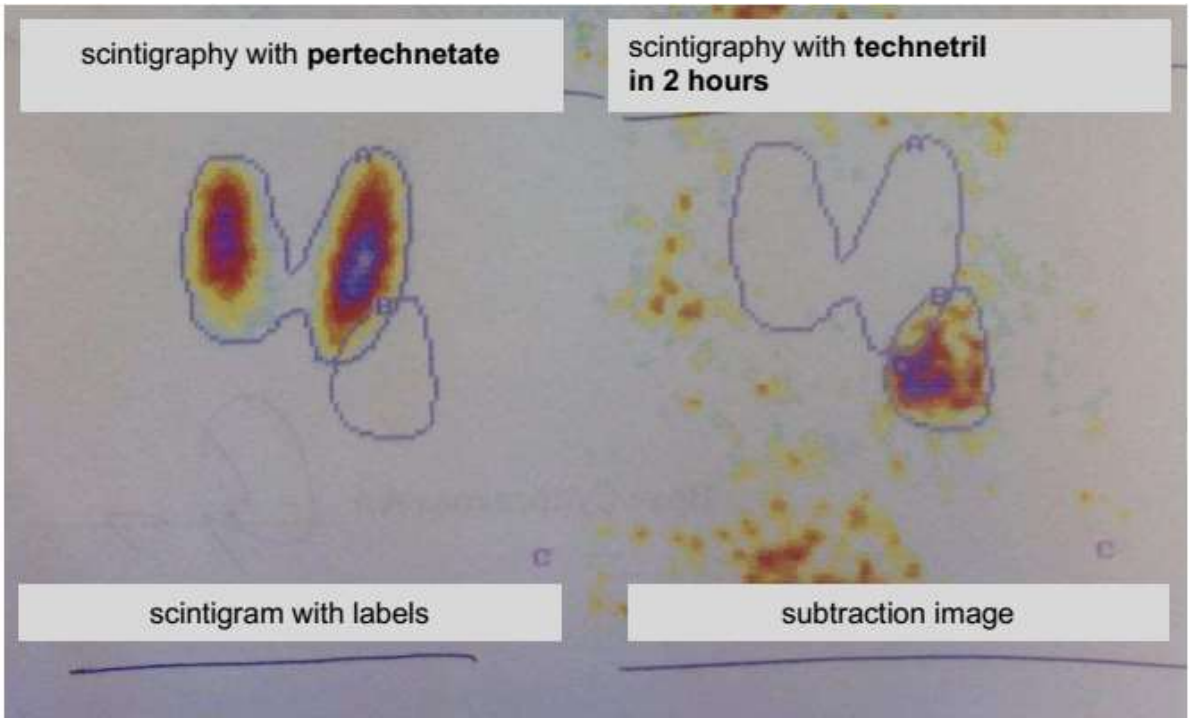

Figure 2.3. Typical two-phase subtraction technetril scintigraphy picture of enlarged parathyroid gland.

2.4. Surgery

All patients enrolled in the study underwent total or subtotal parathyroidectomy.

PTE indications in severe SHPT were determined in accordance with current national clinical guidelines (Chronic kidney disease mineral bone disorders [117]) based on continuous observation and comprehensive assessment of clinical and laboratory symptoms:

– PTH level elevation of more than 1000 pg/mL for > 6 months, medical treatment resistant;

– pronounced uncontrolled hypercalcemia;

– clinical symptoms progression (osteo-articular pain increase, gait change);

– calciphylaxis with the skin ischemic ulceration development.

A particular intervention type (subtotal or total PTE with parathyroid gland fragment auto-grafted to the forearm subcutaneously/intramuscularly) was chosen by the operating surgeon on the individual basis. In many cases, the final decision was made

intraoperatively, which is also in accordance with the above-mentioned clinical recommendations.

The surgeries were performed under combined endotracheal anesthesia. A 2-4 cm long surgical access was performed along the anterior surface with no crossing the short muscles of the neck. The thyroid gland was exposed, the parathyroid glands and recurrent laryngeal nerves were visualized. If necessary, neuromonitoring was used. Parathyroidectomy was performed subfascially, with the parathyroid glands main vessels ligation. The operation was completed with hemostasis, layer-by-layer suturing of the wound tightly. Preparations of the removed parathyroid glands were sent for histological examination. Cryopreservation of the most intact parathyroid gland part was performed in the majority of patients.

All patients were monitored intraoperatively for the PTH levels: it was assessed before the skin incision and after PTE had been performed. According to the Miami protocol [72] the surgical intervention efficacy criterion was considered to be a PTH decrease by more than 50% in 10-15 minutes after the parathyroid gland complete removal. In case of the target PTH reduction had not been achieved, the operation was supplemented by a single- or two-sided neck revision with the additional hyperfunctioning gland ectomy.

If the signs of persistent SHPT appeared (which was defined as the PTH decrease of less than twice from the baseline on day 1-2 of the postoperative period), neck and mediastinum CT scans were performed again to identify accessory ("unmatched") parathyroid glands, if any they were further removed.

2.5. Postoperative follow-up

Laboratory examination in early postoperative period included serum PTH and ionized calcium levels determination daily on day 1-3 after the surgery, in some patients serum total calcium and nonorganic phosphate levels were also determined.

Active vitamin D derivatives and calcium agents were administered in the postoperative period in accordance with local practice established in the Endocrine Surgery Department based on the national clinical guidelines [117]. Initially, starting

from the first postoperative day, all patients received orally alfacalcidol at a dose of 2 mcg/day, calcium carbonate at a dose containing 4 g/day of elemental calcium, further dose adjustment was determined by serum ionized calcium level dynamics. The 10% calcium gluconate solution in a volume of 20-40 ml was additionally bolus injected in case of hypocalcemia symptoms occurred. After the discharge, further treatment correction was carried out by the dialysis department attending nephrologist based on serum total and/or ionized calcium level monthly monitoring.

2.6. Statistical analysis

To assess whether the quantitative variables were distributed normally the Shapiro-Wilk test (Royston version) was used. Normally distributed variables were described as mean ± standard deviation (SD). Variables with non-normal distribution were described using median (Me) and the first and the third interquartile range (Q1-Q3). Median difference was estimated using the Hodges-Lehmann method with a 95% confidence interval (CI) calculation. Nominal variables were described with absolute values and percentages. Means of two independent samples for the quantitative data were compared using the Mann-Whitney test (in case of a non-normal distribution) or the Student's t-test (in the case of a normal distribution). Nominal data was compared using the Pearson's chi-squared (χ^2) test. To assess the significance of the differences the exact Fisher's exact test was used for less than 5 observations in any of the 2 x 2 contingency table cell, the Pearson's test with Yates's correction was used for from 5 to 10 observations. A correlation of two quantitative non-normally distributes variables was evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. The correlation coefficient ρ, its 95%CI and p-value were calculated.

Quantitative variables diagnostic ability was assessed using ROC analysis. The area under the ROC curve (AUC ROC) with 95%CI was used for the classifier quality quantitative assessment. A value with the maximum Youden's index (Youden's J statistic) was chosen as the optimal cut-off point of a quantitative indicator providing the best discrimination ability. For this point a sensitivity (Se) and a specificity (Sp) were

calculated; a relative risk (RR) and an odds ratio (OR) were also calculated as a measure of contingency. For all the estimates 95%CI were calculated as well.

The prognostic value for the quantitative parameters of greater and less than the cut-off point was evaluated by calculating the test positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), as well as their 95%CI. PPV represents the proportion of patients with an outcome among those with the indicator, i.e., for example, a patient with PTH level above the cut-off point actually develops severe post-PTE hypocalcemia. NPV, in turn, represents the proportion of patients without an outcome among those with no indicator, i.e. a patient with PTH level below the cut-off point actually has no pronounced decrease in calcium levels in the postoperative period.

Multivariate analysis of risk factors for severe hypocalcemia was performed using binary logistic regression. The particular method was chosen since the dependent variable was binary in nature, with this, the independent variables were both nominal and quantitative ones. The goal of the multivariate analysis first stage was not to predict the risks, but to assess the certain factors contribution taking to account other covariates, thus, all predictors were forced to stay in the model. The OR estimate (regression coefficients exponent), its 95%CI and p-value were provided.

Different ranges of the observed quantitative variables values did not allow to directly compare the effect of these parameters variability per unit on the study outcome risk when using them natively. To overcome this limitation, the procedure of predictor standardization (z-transformation) was applied:

$$\text{Standardized predictor value} = \frac{X_i - \overline{X}}{SD},$$

where X_i – observed predictor value, $\overline{X}$– mean predictor value, SD – standard deviation.

Thus, all quantitative predictors were expressed in the same units: units of their variability (standard deviations).

The obtained model statistical significance was determined using the chi-squared test. The dependent variable explained variation was determined based on the Nagelkerke pseudo-R^2 value (R_N).

The goal of the multivariate analysis second stage was to predict the severe hypocalcemia risk. For this purpose the logistic regression was applied with the severe hypocalcemia risk as the dependent variable and the most significant factors identified at the previous study stages as the predictors. All predictors were included into the model sequentially. The significance of the predictor inclusion during the next iteration was determined based on the models likelihood functions ratio. All quantitative predictors were included in the model natively. The ROC analysis of the model predicted values was performed for the most effective reverse patients classification (i.e. to assign them either in the severe hypocalcemia high or low risk group).

The statistical analysis was performed in GraphPad v.9.0.0. The two-sided significance level was applied. The p-value of <0.05 was considered statistically significant.

CHAPTER 3. HUNGRY BONE SYNDROME IN EARLY AND LATE POSTOPERATIVE PERIOD

Successful PTE reduces significantly the risk of total and cardiovascular mortality, fractures, simplifies SHPT symptoms controlling, thus improves the dialysis patients' quality of life. However, early postoperative period after PTE is often complicated by the hungry bone syndrome development, which manifests with a significant decrease in serum total and ionized calcium level.

The hypocalcemia is characterized by numbness and tingling of hands, feet and mouth area skin, in more severe cases respiratory disturbances, tonic seizures up to tetany and cardiac arrhythmias occur. Generally, hypocalcemia is transient with serum total and ionized calcium levels normalized within six months or a year after PTE, however, it can be persistent in some patients for several months or even years, necessitating the constant intake of calcium agents, which significantly reduces the patients' quality of life. The few existing studies investigating severe postoperative hypocalcemia risk factors have often demonstrated contradictory results obtained on small patient samples.

Thus, the study primary objectives were to analyze post-PTE hungry bone syndrome incidence, risk factors and persistence duration, as well as to identify the long-persistent hungry bone syndrome risk factors in CKD stage 5D patients with SHPT.

Severe hypocalcemia in early postoperative period was defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L on day 1-4 after the surgery. Long-persistent hypocalcemia was defined as serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L 12 months after PTE.

3.1. Post-PTE hungry bone syndrome incidence

Serum total calcium baseline level in patients was 2.47 mmol/L [Q1-Q3: 2.32; 2.6] (from 1.7 to 3.29 mmol/L), ionized calcium level was 1.22 mmol/L [Q1–Q3: 1.14; 1.3] (from 0.66 to 1.91 mmol/L). Serum ionized and total calcium levels changes in the first four days after PTE is shown in Figure 3.1. On the first, second, third and fourth day, serum ionized calcium concentration was 0.88 mmol/L [Q1-Q3: 0.79; 1] (from 0.4 to 1.63

mmol/L), 0.85 mmol/L [Q1-Q3: 0.725; 0.99] (from 0.37 to 1.8 mmol/L), 0.82 mmol/L [Q1-Q3: 0.68; 0.97] (0.37 to 1.88 mmol/L) and 0.82 mmol/L [Q1-Q3: 0.67; 0.95] (0.3 to 1.77 mmol/L), respectively. Serum total calcium concentration was 1.83 mmol/L [Q1-Q3: 1.67; 2] (from 1.2 to 2.69 mmol/L), 1.75 mmol/L [Q1-Q3: 1.46; 1.95] (from 1.02 to 2.38 mmol/L), 1.65 mmol/L [Q1-Q3: 1.405; 1.89] (from 1.06 to 2.68 mmol/L) and 1.67 mmol/L [Q1-Q3: 1.41; 1.84] (from 1.13 to 2.48 mmol/L), respectively.

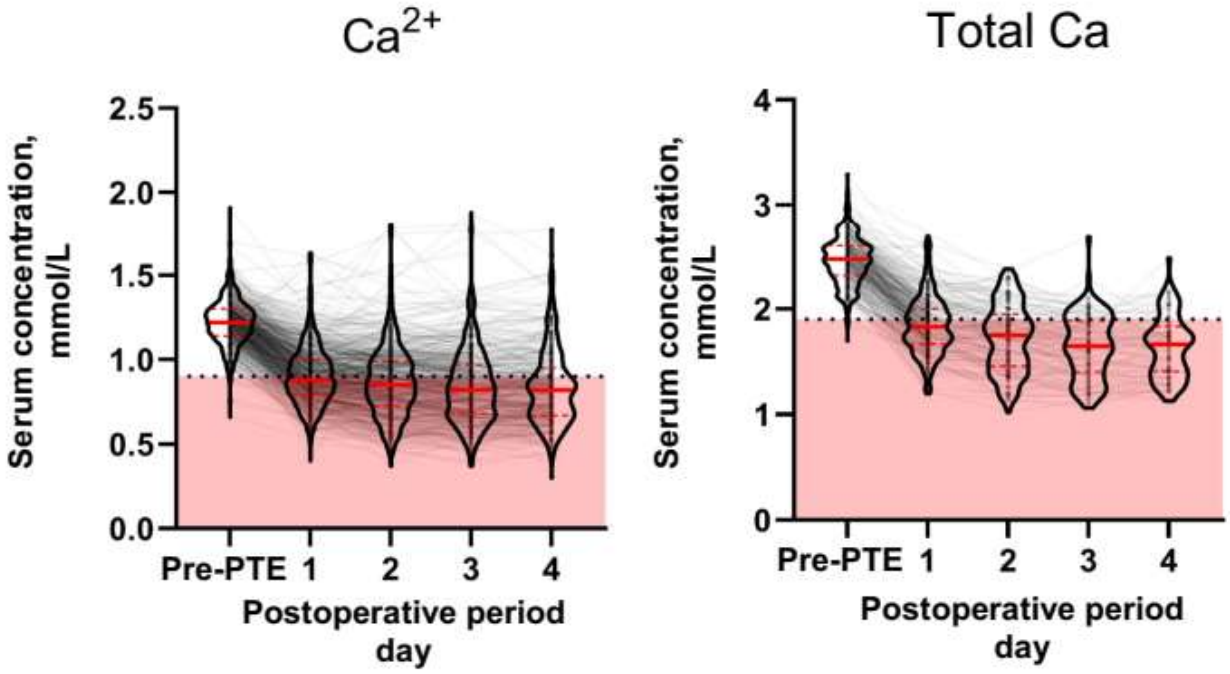

Figure 3.1. Serum total and ionized calcium levels changes in first four days after PTE.

The Figure 3.1 provides the evidence that the patients in early postoperative period tend to have serum total calcium level below normal quite more frequently compared with the ionized calcium level.

In total, during the first four days, 100% of patients (681/681) had hypocalcemia (serum ionized calcium level of less than 1.1 mmol/L or total calcium level of less than 2.1 mmol/L). Moreover, isolated assessment of the total calcium level showed 100% of patients (322/322) with the hypocalcemia. Serum total calcium level of less than 1.9

mmol/L corresponding to severe hypocalcemia were observed in 98.1% of patients (315/322). The isolated assessment of the ionized calcium level identified 97.9% of patients (667/681) with hypocalcemia (level of less than 1.1 mmol/L). Serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L corresponding to severe hypocalcemia were observed in 90.7% of patients (618/681).

Patient distribution by calcium levels during the first four days after PTE is shown in Figure 3.2.

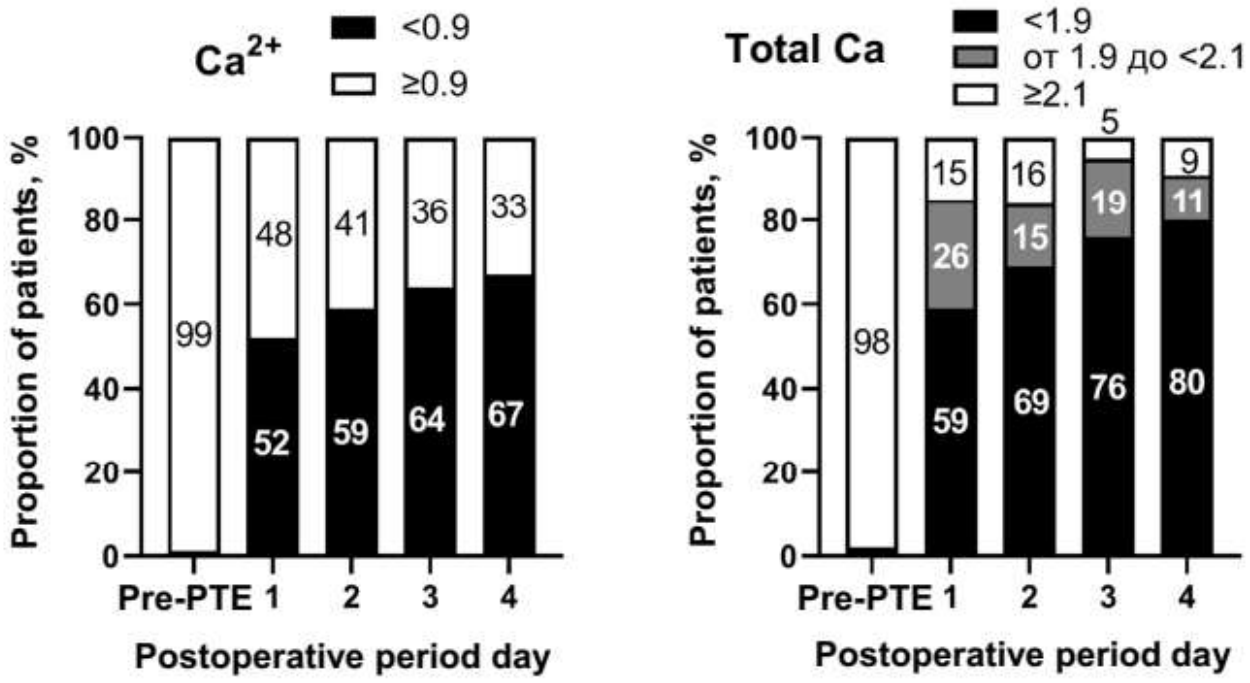

Figure 3.2. Patient distribution by calcium levels during the first four days after PTE.

The Figure 3.1 provides the evidence the proportion of patients with severe hypocalcemia gradually increased. Serum ionized calcium level is one of the most strictly controlled homeostasis parameters, and does not require serum albumin correction, in contrast to serum total calcium level, thus, its determination in the postoperative period is recommended for treatment monitoring and adjustments [117].

Since the hungry bone syndrome has a plenty of definitions, its incidence was estimated in accordance with the different criteria. Severe hypocalcemia (serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L) on day 2 only after PTE was observed in 58.9% of patients (359 of 609). Severe hypocalcemia on day 2 or 3 was observed in 76.7% of patients (491 of 640), on day 3 or 4 – in 83.8% of patients (470 of 561).

3.2. Hungry bone syndrome persistence duration

3.2.1. Early postoperative period

Severe hypocalcemia persistence duration in early postoperative period was assessed. For this purpose, serum ionized calcium level was measured daily for four days after PTE in 325 patients. Of these, 20% of patients (N=65) had no severe hypocalcemia events. Severe hypocalcemia was observed for one day only (serum ionized calcium level was higher than 0.9 mmol/L on the rest of the days) in 10.2% of patients (N=33), for two days only - in 8.6% of patients (N=28), for three days only - in 16.6% of patients (N=54), and during all four days - in 44.6% of patients (N=145). The isolated assessment of the severe hypocalcemia persistence duration in early postoperative period for those patients only with the calcium levels decreased below the cut-off point of 0.9 mmol/L (N=260) demonstrated the following patient distribution: 1 day – 12.2%, 2 days – 10.8%, 3 days – 20.8%, 4 days – 55.8%. Thus, the significant proportion of patients was shown to have long-persistent severe hypocalcemia in early postoperative period.

The Figure 3.2 shows the probability of the severe hypocalcemia event during the first day after PTE was 52% (338 of 650 patients). In patients with serum ionized calcium level of more than 0.9 mmol/L during the first postoperative day the probability of the severe hypocalcemia event on the second day was 27.4% (75 of 274 patients). With an ionized calcium level of more than 0.9 mmol/L during the first two days post-surgery, the probability of the severe hypocalcemia event was 18.5% (28 of 151 patients). Additionally, if the ionized calcium level was more than 0.9 mmol/L during the first three days after PTE, the probability of the severe hypocalcemia event on the fourth day was 16.7% (13 of 78 patients). Thus, severe hypocalcemia in early postoperative period after PTE manifests most commonly on the very first day after the surgery. With serum ionized calcium level exceeds 0.9 mmol/L during the entire previous period, the probability of a

severe hypocalcemia event reduces significantly. Nevertheless, since severe hypocalcemia persists for a long time in early postoperative period in most cases, the accumulated proportion of patients with the event increases with the prolonged follow-up period duration (the severe hypocalcemia events were observed in 44.6% of patients, within four days after PTE).

When the severe hypocalcemia was detected on the first day, the probability of serum ionized calcium level of more than 0.9 mmol/L on the following day was shown to be only 4.2% (8 of 189 patients, in 181 patients hypocalcemia was developed on day 2-4). In case of the severe hypocalcemia was observed in the first two days after PTE, the probability of serum ionized calcium level increase of more than 0.9 mmol/L on day 3 and 4 was 4.1% (7 of 169 patients). If the severe hypocalcemia was observed during the first three days after PTE, the probability of the calcium levels increase to subnormal/normal values on day 4 was 6.5% (10 of 155 patients). Thus, a wait-and-see approach regarding the calcium replacement therapy initiation obviously could not be a choice - the probability of spontaneous calcium levels normalization is extremely low, and hypocalcemia requires treatment throughout early postoperative period, if develops on the first day after PTE.

3.2.2. Late postoperative period - hypocalcemia

Serum total calcium level is generally used for routine monitoring in outpatient practice, since the ionized calcium level determination is technically more complex and requires special equipment (ion-selective analyzer), which is often unavailable.

The data on serum total calcium was available at 3, 6, 9 months after PTE, as well as at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 years in 372 patients (at least one time point data) comprised a total of 1711 test results. Median follow-up period after PTE was 24 months [Q1-Q3: 12; 48], from 3 to 72 months. Since the number of patients followed-up for 6 years or more with serum total calcium level data was relatively small, they were grouped with patients followed-up for 5 years. In late postoperative period, hypocalcemia was observed in 81.5% of patients (N=303), severe hypocalcemia was observed in 59.1% of patients

(N=224). The probability of a hypocalcemia event at the specific time points is shown in Figure 3.3.

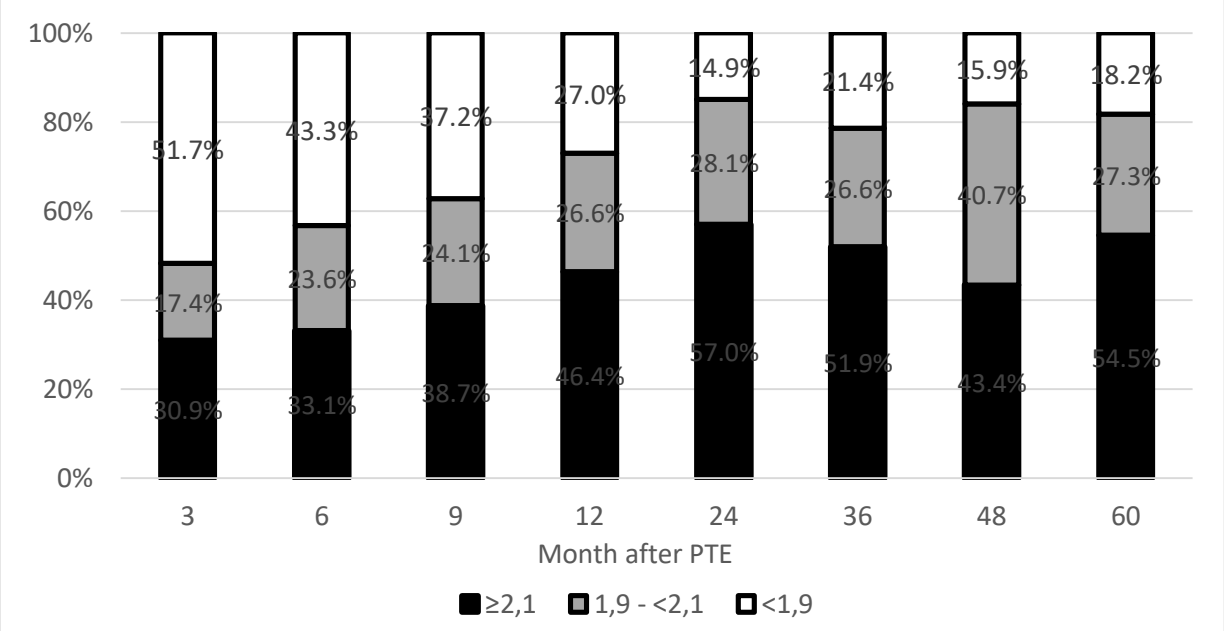

Figure 3.3. Hypocalcemia and severe hypocalcemia (serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L and 1.9 mmol/L, respectively) incidence in late postoperative period.

The data shown in Figure 3.3 represent the probability of a hypocalcemia event in late postoperative period regardless the test results at the previous time points. Thus, it is actually the probability of detecting hypocalcemia in a single analysis for a patient selected randomly from a similar cohort (limited by the study inclusion criteria). Therefore, this is of a significant epidemiological interest. The probability of a hypocalcemia event in late postoperative period, provided that the test results were available at all previous time points, is shown in Figure 3.4. This also demonstrate the hypocalcemia persistence duration indirectly. In general, Figures 3.3 and 3.4 together show similar trends: hypocalcemia incidence decreases up to the second year after PTE inclusively (mainly due to a decrease in the proportion of patients with severe events), after which remains relatively constant.

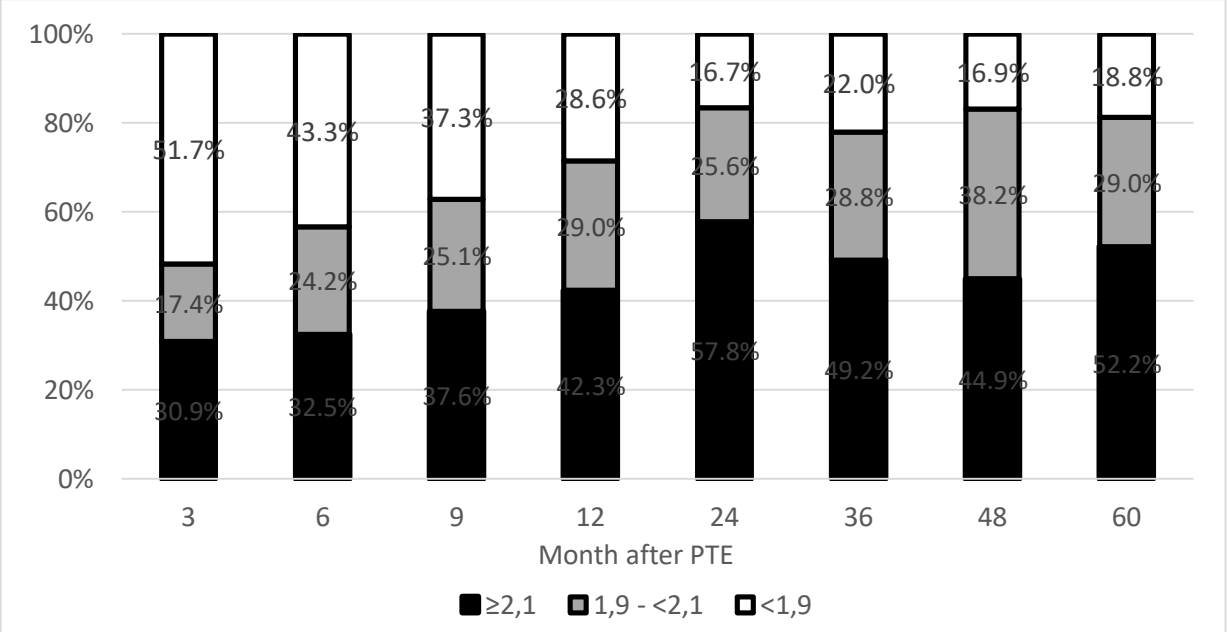

Figure 3.4. Hypocalcemia and severe hypocalcemia (serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L and 1.9 mmol/L, respectively) incidence in late postoperative period, provided that the test results were available at all previous time points.

Patient data for the first year after PTE (as the majority of data was available for this period, and, thus, was of the greatest interest) and for the period from the second to the sixth year (a small number of N=56 observations were available for the sixth year) were analyzed separately. Serum total calcium level data were available in 241 patients during the first year after PTE (at all 4 timepoints: 3, 6, 9 and 12 months). With this, 91.3% of patients (N=220) experiences a hypocalcemia event (total calcium level of less than 2.1 mmol/L). Among those, in 16.2% of patients (N=39) hypocalcemia persisted for three months, in 19.1% of patients (N=46) – for six months (i.e., not only sequentially), in 22.8% of patients (N=55) - for nine months (not only sequentially), and in 33.2% of patients (N=80) – throughout the whole first year after PTE.

Among those patients with data available at 3, 6, 9 and 12 months (N=241), in case of hypocalcemia occurred three months after PTE, the probability of its persistence six months after was 77.8% (130 of 167 patients). In case of hypocalcemia persisted after both three and six months, the probability of its persistence nine months after was 77.7% (101 of 130 patients). If hypocalcemia was observed three, six, and nine months after, the

probability of its persistence twelve months after was 79.2%. Thus, with the existing guidelines for the CKD-MBD correction after PTE due to SHPT, the probability of spontaneous serum calcium level normalization in late postoperative period is low, which promotes the need for additional therapeutic adjustments.

At the same time, among those patients who demonstrated normal calcium levels three months after PTE, the probability of hypocalcemia events subsequently decreased gradually. For instance, the probability of a hypocalcemia event six months post-surgery was 41.9% (31 of 74 patients) with the normal serum total calcium level three months after. This probability further decreased to 37.2% nine months post-surgery with serum total calcium remained normal both three and 6 months after. In case of the total blood calcium was normal three, six, and nine months after, the hypocalcemia event probability after a year was 22.2% (6 of 27 patients).

In patients with normal serum total calcium levels three months and a year after PTE, the probability of a sporadic hypocalcemia event six or nine months after is 51.5% (22 of 43 patients).

3.2.3. Late postoperative period – severe hypocalcemia

Severe hypocalcemia events (total calcium level of less than 1.9 mmol/L) were observed in 67.6% of patients (N=163) during the first year after PTE. Of those, 19.5% of patients (N=47) had severe hypocalcemia for three months, 20.7% of patients (N=50) – for six months (not only sequentially), 13.7% of patients (N=33) – for nine months (not only sequentially), 13.7% of patients (N=33) - throughout the first year post-PTE.

Among those patients with data available at 3, 6, 9 and 12 months (N=241), in case of severe hypocalcemia observed three months after PTE, the probability of its resistance six months after was 61.5% (75 of 122 patients). In case of severe hypocalcemia persisted after both three and six months, the probability of its persistence nine months after was 64% (48 of 75 patients). In patients with severe hypocalcemia observed three, six, and nine months post-surgery, it become persistence twelve months after in 68.8% of cases (33 of 48 patients).

With this, in the patients with no observed severe hypocalcemia (who has total calcium level of 1.9 mmol/L or more) three months after PTE the probability of its further development decreased gradually. For example, the probability of a severe hypocalcemia event six months after was 21% with serum total blood calcium level of 1.9 mmol/L or more three months post-PTE (25 of 119 patients). In case of serum total calcium level was 1.9 mmol/L or more after both three and six months, the probability of a severe hypocalcemia event nine months after PTE was 12.8% (12 of 94 patients). In case of serum total calcium level was 1.9 mmol/L or more three, six, and nine months after, the probability of severe hypocalcemia occurrence a year after the surgery was 4.9% (4 of 82 patients).

Finally, the patients with serum total calcium level of 1.9 mmol/L or more three months and a year after PTE, the probability of a sporadic severe hypocalcemia event six or nine months after was 22% (22 of 100 patients).

In the routine clinical practice, a patient total calcium level is generally expected to recover in about a year after PTE. If this is not achieved, repeated auto-transplantation of the cryopreserved parathyroid tissue could be considered on an individual basis. In patients with hypocalcemia, three months after, the probability of the calcium level normalization by the first year after PTE was 59% (72 of 122 patients), by the second year – 79.6% (74 of 93 patients).

As could be concluded based on the Figure 3.4, severe hypocalcemia was often observed more distantly in the postoperative period – 24 months post-surgery or later. The probability of a severe hypocalcemia event 2, 3, 4, or 5 years after PTE in a single analysis in a randomly selected patient was 28.7% (71 of 247 patients). In case of a severe hipocalcemia in a patient a year after PTE, the probability of its persistence two years after was 34.4% (21 of 61 patients). If a patient had severe hypocalcemia a year later, the probability of serum total calcium level normalization in two years was 65.6% (40 of 61 patients). With serum total calcium level below normal both a year and two years after PTE, the probability of severe hypocalcemia occurrence three years after was 40% (4 of 10 patients).

In patients with the severe hypocalcemia observed three months after PTE, the probability of serum total calcium level normalization in five years was 79.5% (31 of 39 patients). If a patient had severe hypocalcemia a year later, the probability of serum total calcium level normalization in five years was 60% (12 of 20 patients).

Median serum total calcium level in patients one year after was 2.03 mmol/L [Q1-Q3: 1.88; 2.25], from 1.53 to 3.27 mmol/L; two years after – 2.12 mmol/L [Q1-Q3: 1.97; 2.28], from 1.62 to 2.81 mmol/L; three years after – 2.1 mmol/L [Q1-Q3:1.92; 2.21], from 1.53 to 2.66 mmol/L; four years after – 2.05 mmol/L [Q1-Q3:1.95; 2.2], from 1.6 to 2.7 mmol/L; five-six years after (minimum values) – 2 mmol/L [Q1-Q3:1.91; 2.14], from 1.56 to 2.6 mmol/L, see Figure 3.5.

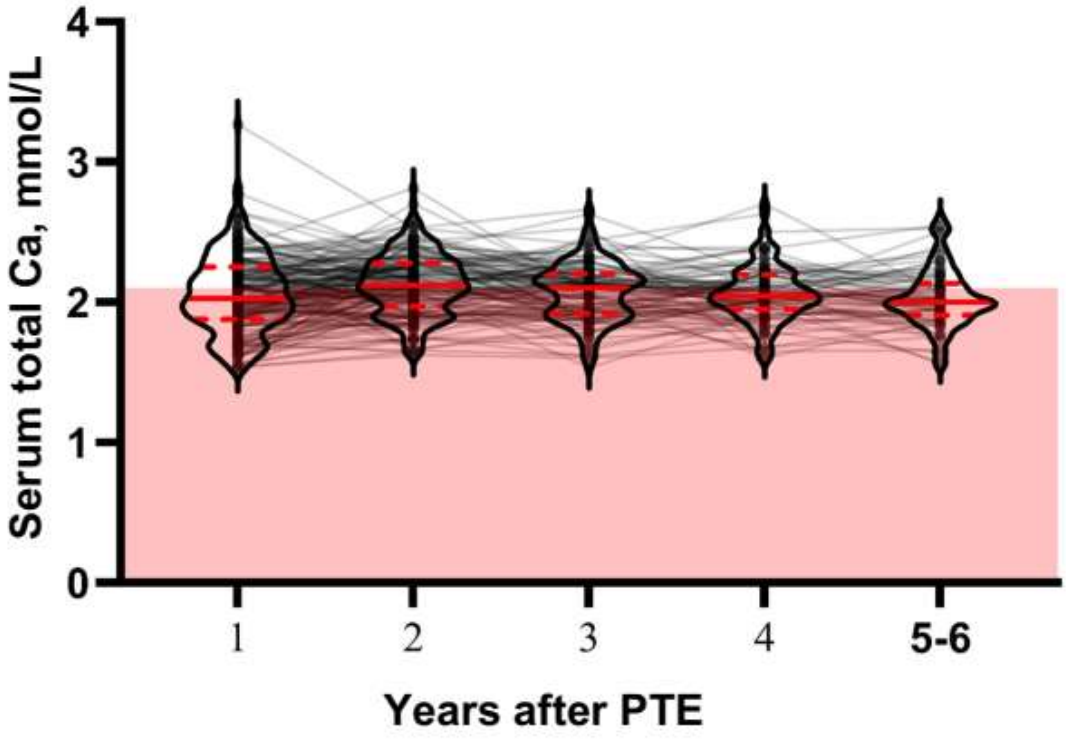

Figure 3.5. Total calcium dynamics in late postoperative period. Median, the first and the third quartiles are provided. The graphs reflect the indicator distribution. The semitransparent lines indicate the individual study subject variability. The red semitransparent area represents serum calcium concentration values corresponding to hypocalcemia.

Among 62 patients with the total calcium levels data available in late postoperative period for all timepoints, only one patient (1.6%) had no episodes of hypocalcemia (i.e., serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L). In 10 patients (16.1%), hypocalcemia was reported for one timepoint, in the same number of patients – for two timepoints, in 15 patients (24.2%) – for three timepoints, in 17 patients (27.4%) – for four timepoints, and in 9 patients (14.5%) – for all the timepoints.

3.3. Univariate analysis of the severe hypocalcemia risk factors in early postoperative period

Serum ionized calcium levels on the second and third days after the surgery were used as early postoperative period hypocalcemia criterion (in term of the hungry bone syndrome manifestation). With the ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L at least on one of these days the severe hypocalcemia event was recorded. Of the 640 patients with test results available, severe hypocalcemia was observed in 76.7% of cases (N=491).

In order to identify risk factors, the quantitative variables in patients with and without severe hypocalcemia were compared, see Table 3.1.

Table 3.1. Quantitative variables in patients with and without severe hypocalcemia. Median, the first and the third quartiles are provided.

Variable	Hypocalcemia (N=491)	No hypocalcemia (N=149)	p-value
Age, years	47 [38; 55]	52 [43; 60]	<0.0001
Age at RRT initiation, years	39 [28; 48]	43 [32; 52]	0.0008
RRT total duration, months	89 [50; 133]	94 [44; 143]	0.4568
Dialysis treatment duration, months	89 [50; 133]	94 [44; 143]	0.4895

Based on the Table 3.1 the only variables correlated statistically significantly with hipocalcemia in early postoperative period were the age at the first surgery due to the SHPT and the age at the RRT initiation. Median differences estimated by the Hodges-Lehmann method for the age at the first PTE was 5 years [95%CI 2; 7], for the age at the RRT initiation was 4 years [95%CI 2; 7].

At the same time, the postoperative serum ionized calcium level and the first PTE age or the RRT initiation age were only moderately correlated, see Figure 3.6.

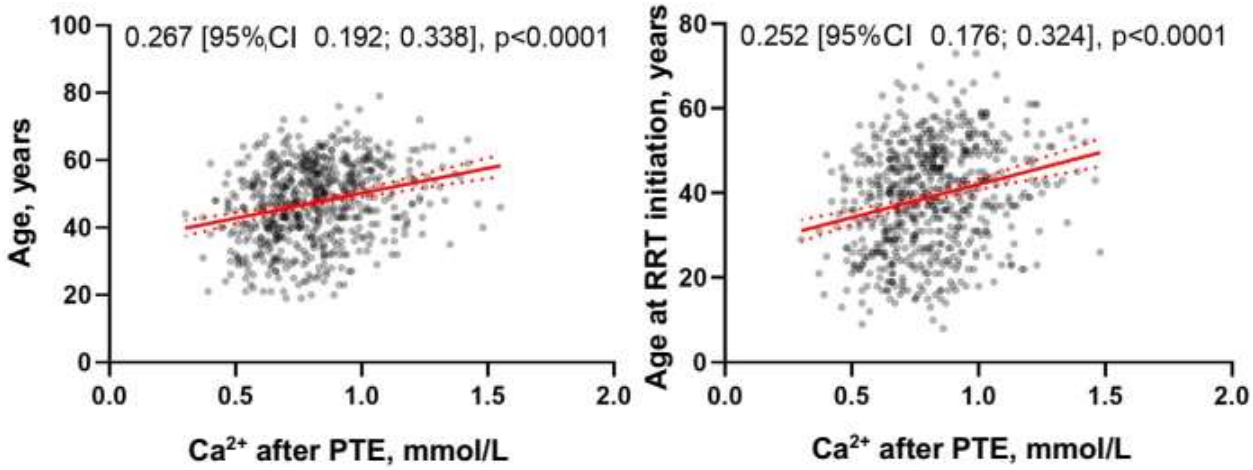

Figure 3.6. Post-PTE serum ionized calcium level correlation with the age at PTE (left) or the age at the RRT initiation (right). The graphs represent points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

No statistically significant sex-related effect on the severe hypocalcemia risk in early postoperative period was observed: men/women RR=1.032 [95%CI 0.9455; 1.125], OR=0.514 [95%CI 0.15; 1.566], p=0.4393.

The severe hypocalcemia risk in early postoperative period did not depend on the RRT modality: hemodialysis/peritoneal dialysis RR=0.8858 [95%CI 0.7919; 1.151], OR=1.145 [95%CI 0.7872; 1.652], p=0.5088.

The previous successful kidney allotransplantation also did not correlate statistically significantly with the severe hypocalcemia risk: transplantation/no

transplantation RR=0.8951 [95%CI 0.726; 1.041], OR=0.6621 [95%CI 0.364; 1.234], p=0.1923.

Preoperatively 30.6% of patients (172 of 559 patients) received cinacalcet treatment. Cinacalcet administration was not associated with the severe hypocalcemia risk in early postoperative period: patients taking cinacalcet/patients not taking cinacalcet RR=1.047 [95%CI 0.9462; 1.146], OR=1.229 [95%CI 0.8012; 1.886], p=0.3837.

Among those receiving cinacalcet, 55.8% of patients (N=96) were administered 30 mg daily, 33.1% of patients (N=57) – 60 mg daily, 10.5% of patients (N=18) – 90 mg daily and 0.6% of patients (N=1) - 120 mg daily. The patients receiving cinacalcet at doses of 90 mg and 120 mg daily were combined into one group. The severe hypocalcemia incidence in early postoperative period in patients taking cinacalcet in different doses is shown in Figure 3.7.

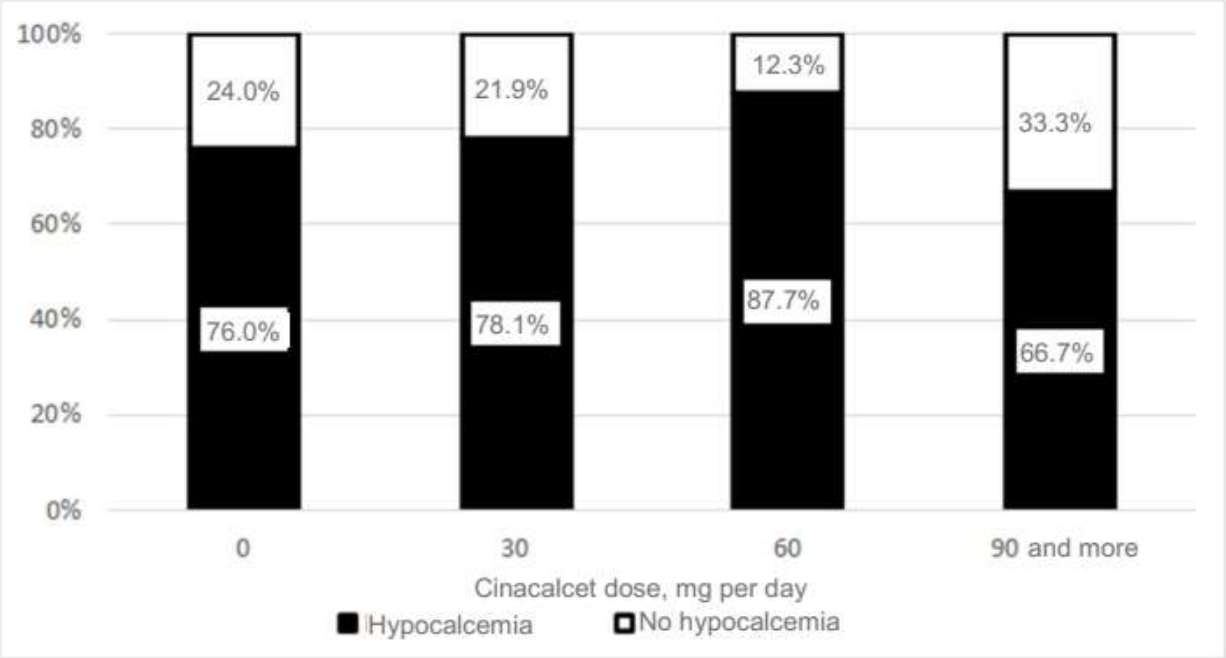

Figure 3.7. Severe hypocalcemia incidence in early postoperative period in patients taking cinacalcet pre-PTE in different doses.

The severe hypocalcemia incidence was slightly lower in patients taking cinacalcet at 90 mg dose or more daily, however, with no statistically significant difference if compared with that in patients taking 30, 60 and 90 mg of cinacalcet weekly (p=0.1038).

The severe hypocalcemia in early postoperative period after PTE and the bone mineral metabolism laboratory parameters correlations are presented in Table 3.2.

Table 3.2. Severe hypocalcemia in early postoperative period after PTE and preoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Hypocalcemia (N=491)	No hypocalcemia (N=149)	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	1.21 [1.12; 1.29]	1.275 [1.2; 1.35]	<0.0001
Ca total preoperatively, mmol/L	2.46 [2.325; 2.59]	2.55 [2.36; 2.64]	0.0257
Phosphates preoperatively, mmol/L	2.01 [1.635; 2.345]	2.06 [1.77; 2.34]	0.3475
PTH preoperatively, pmol/L	142.4 [100; 212]	109 [84.35; 136.1]	<0.0001
Alkaline phosphatase preoperatively, U/L	249.2 [157.1; 612.5]	129.5 [89.5; 117.4]	<0.0001
β-CrossLaps, ng/mL	5.09 [3.645; 6]	4.595 [3.345; 5.615]	0.3488

The Table 3.2 demonstrates a tendency of the severe hypocalcemia occurrence in early post-PTE period in patients with lower baseline serum ionized calcium and total calcium levels, as well as with higher baseline PTH and alkaline phosphatase levels. Median difference for these parameters was 0.07 mmol/L [95%CI 0.04; 0.09], 0.06 mmol/L [95%CI 0.01; 0.11], -33.4 pmol/L [95%CI -44.7; -22.7], -119.9 U/L. [95%CI -227.9; -73.6], respectively.

PTE resulted in a natural decrease in serum PTH, total and ionized calcium and phosphates levels. The PTH decreased from 130.9 pmol/L [Q1-Q3: 95.65; 198] (from 33.9 pmol/L to 1093 pmol/L) to 2.8 pmol/L [Q1-Q3: 1,085; 9.625] (from 0 to 258.7

pmol/L), p<0.0001. Thus, median Δ of serum PTH level (i.e., the difference of the pre-surgery value and the first three days post-surgery minimum value) was 122.4 pmol/L [Q1-Q3: 87.5; 187.3] (from 9.2 pmol/L to 1092 pmol/L).

No statistically significant correlation between serum ionized calcium and PTH levels before PTE, see Figure 3.8.

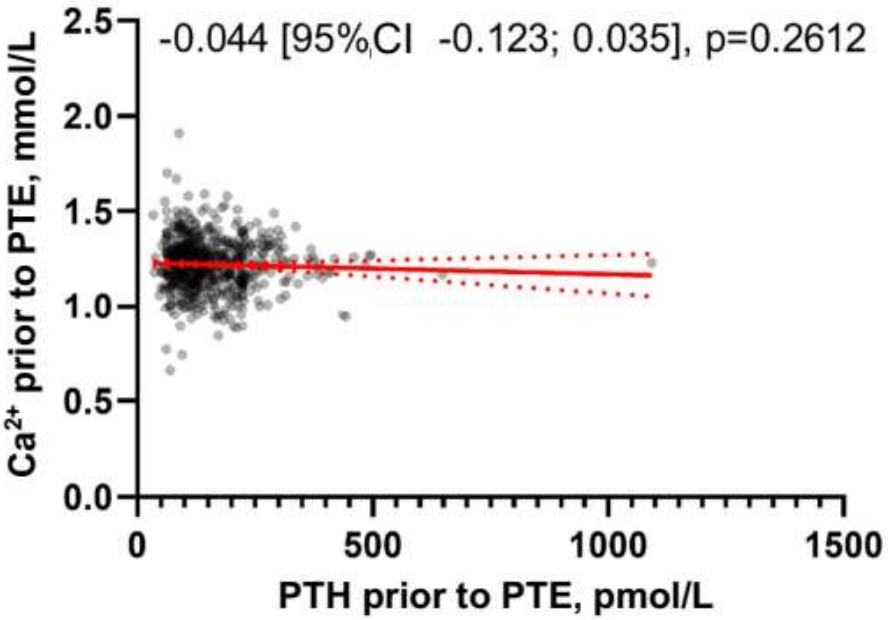

Figure 3.8. Pre-PTE absolute serum PTH and ionized calcium levels correlation. The graph represents points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

Median serum total calcium baseline level was 2.485 mmol/L [Q1-Q3: 2.35; 2.61] (from 1.83 mmol/L to 3.29 mmol/L), while median post-PTE level was 1.725 mmol/L [Q1-Q3: 1.52; 1.92] (from 0.68 mmol/L to 2.69 mmol/L), p<0.0001. Median Δ of serum total calcium level was 0.73 mmol/L [Q1-Q3: 0.5625; 0.9575] (from -0.58 mmol/L to 1.92 mmol/L).

Median preoperative serum ionized calcium level was 1.23 mmol/L [Q1-Q3: 1.14; 1.3] (from 0.66 mmol/L to 1.91 mmol/L), while median post-PTE level was 0.8 mmol/L [Q1-Q3: 0.6675; 0.94] (from 0.3 mmol/L to 1.55 mmol/L), p<0.0001. Median Δ of serum

ionized calcium level was 0.43 mmol/L [Q1-Q3: 0.28; 0.55] (from -0.28 mmol/L to 1.08 mmol/L).Median relative decrease in the PTH levels due to PTE (defined in the study as the baseline concentration and the post-PTE concentration to the baseline concentration difference ratio) was 97.8% [Q1-Q3: 92.63; 99.1] (from 17% to 100%).

Median serum nonorganic phosphate baseline level was 1.99 mmol/L [Q1-Q3: 1.63; 2.3] (from 0.84 mmol/L to 3.53 mmol/L), median post-PTE level was 1.43 mmol/L [Q1-Q3: 1.1; 1.77] (from 0.47 mmol/L to 3.38 mmol/L), $p<0.0001$. Median Δ of serum nonorganic phosphate level was 0.545 mmol/L [Q1-Q3: 0.16; 0.8925] (from -1.28 mmol/L to 1.84 mmol/L).

The preoperative PTH level (absolute value) naturally correlated significantly with the alkaline phosphatase level. No statistically significant correlations with β-crossLaps were observed, see Figure 3.9.

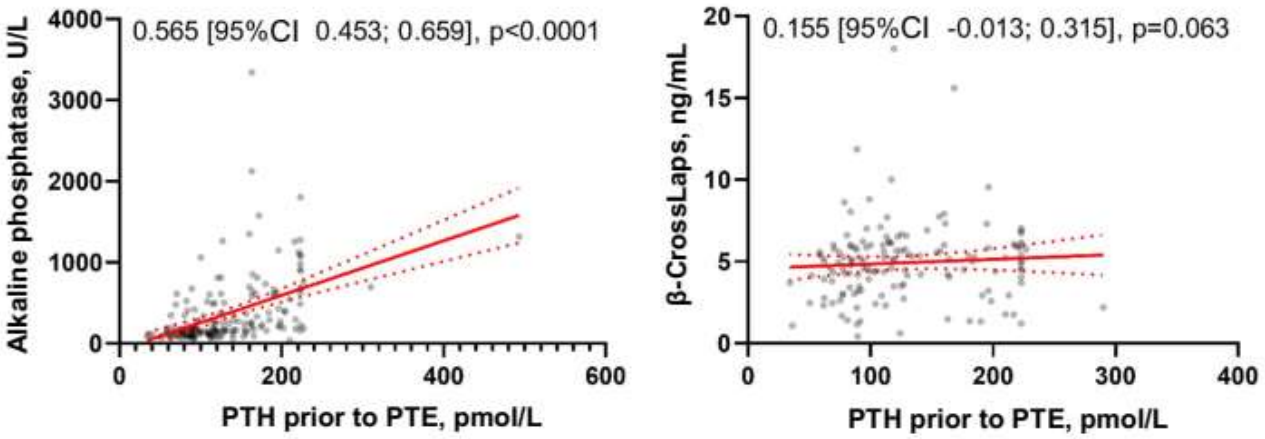

Figure 3.9. Pre-PTE absolute PTH level correlation with alkaline phosphatase level (left) and β-crossLaps (right). The graphs represent points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

In addition, the pre-PTE β-crossLaps level was moderately correlated with the alkaline phosphatase level, but not with serum ionized calcium level, see Figure 3.10.

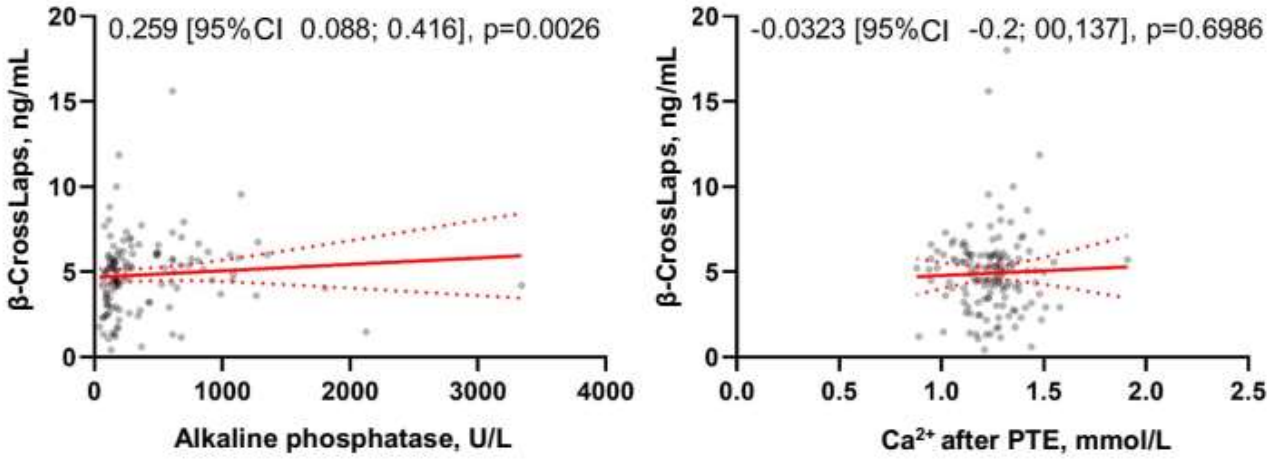

Figure 3.10. Pre-PTE β-crossLaps level correlation with alkaline phosphatase (left) and post-PTE serum ionized calcium level (right). The graphs represent points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

The main early post-PTE period mineral metabolism laboratory parameters are provided in Table 3.3.

Table 3.3. Severe hypocalcemia in early postoperative period after PTE and postoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Hypocalcemia (N=491)	No hypocalcemia (N=149)	p-value
Ca^{2+} postoperatively, mmol/L	0.74 [0.64; 0.83]	0.985 [0.92; 1.078]	<0.0001
Δ Ca^{2+}, mmol/L	0.47 [0.34; 0.59]	0.25 [0.13; 0.405]	<0.0001
PTH postoperatively, pmol/L	2.9 [1.2; 9.375]	2.6 [1; 9.05]	0.2553
Δ PTH, pmol/L	132.8 [92.8; 199.7]	93.4 [70.85; 131.6]	<0.0001
PTH decrease during the operation, %	97.8 [93.3; 99]	97.6 [90.45; 99]	0.3749

Phosphates postoperatively, mmol/L	1.425 [1.073; 1.738]	1.49 [1.193; 1.998]	0.0913

The Table 3.3 allows conclusion the patients with the severe hypocalcemia on the second or third post-surgery day had lower serum ionized calcium level (median difference 0.245 [95%CI 0.25; 0.3]), which was due to a more pronounced decrease in its concentration i.e. the grater $\Delta\ Ca^{2+}$ (median difference -0.22 [95%CI -0.24; -0.17]) compared to the patients with normal/subnormal postoperative ionized calcium levels. The significant decrease in PTH levels was observed in all patients as a result of PTE – there was no statistically significant differences in the PTH levels relative decrease. Despite the fact that the postoperative PTH level did not differ between the study groups, the patients with severe hypocalcemia in early postoperative period demonstrated its more pronounced decrease as compared to the baseline level – the greater PTH (median difference -36.1 [95%CI -47.5; -25.7]).

Serum ionized calcium level post-PTE decrease intensity (i.e., the baseline and postoperative levels difference) was moderately correlated with the PTH level decrease intensity, see Figure 3.11 (left). At the same time, the pronounced PTH decrease is more likely to be expected in patients with its pre-PTE high level, which was shown indirectly by a moderate direct correlation of these parameters, see Figure 3.11 (right).

Serum ionized calcium post-PTE level was moderately reversely correlated with the absolute PTH decrease intensity (Figure 3.12, left) and weakly reversely correlated with the relative PTH decrease intensity (Figure 3.12, right).

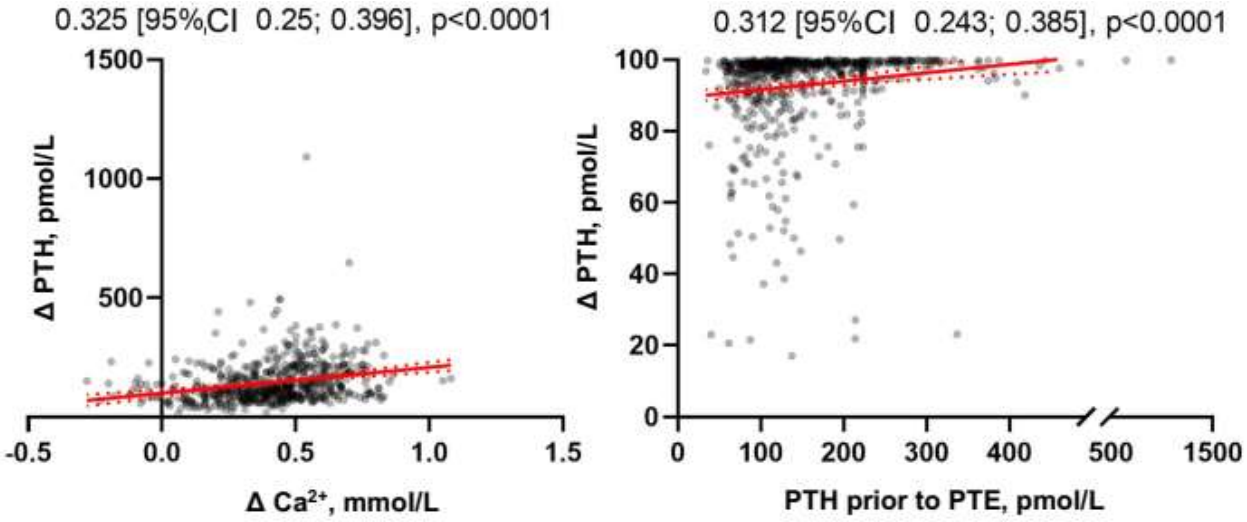

Figure 3.11. Δ PTH correlations with Δ Ca^{2+} (left) and PTH level prior to PTE (right) The graphs represent points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

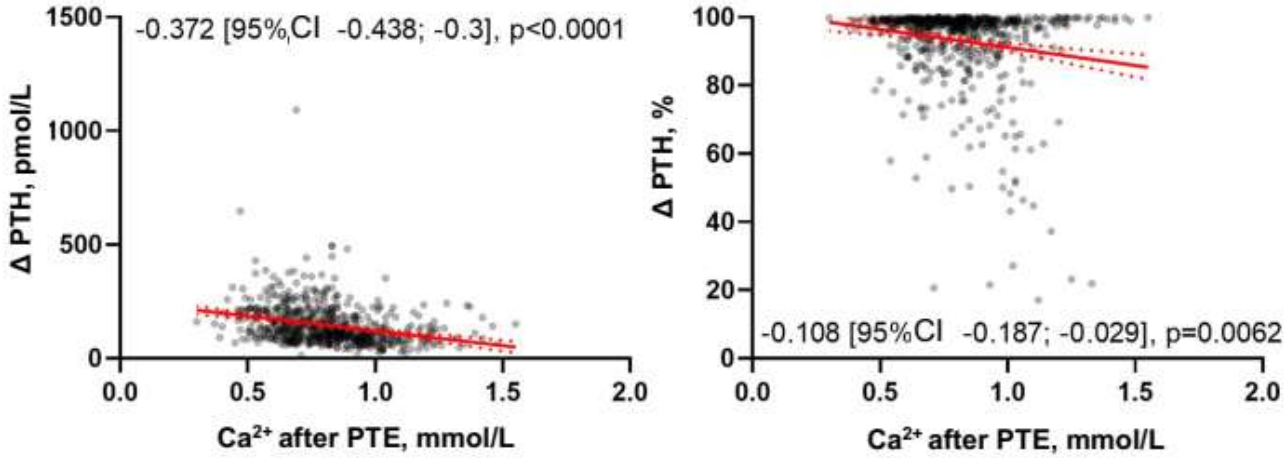

Figure 3.12. Post-PTE Ca^{2+} level correlations with Δ of the absolute PTH decrease (left) and Δ of relative PHT decrease (right). The graphs represent points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

The postoperative serum ionized calcium level moderate correlations with the pre-PTE PTH level and the pre-PTE serum ionized calcium level were established, see Figure 3.13. The postoperative serum ionized calcium level and β-crossLaps correlation was

weak and of no statistical significance. However, the pronounced reverse correlation with the preoperative alkaline phosphatase level was observed.

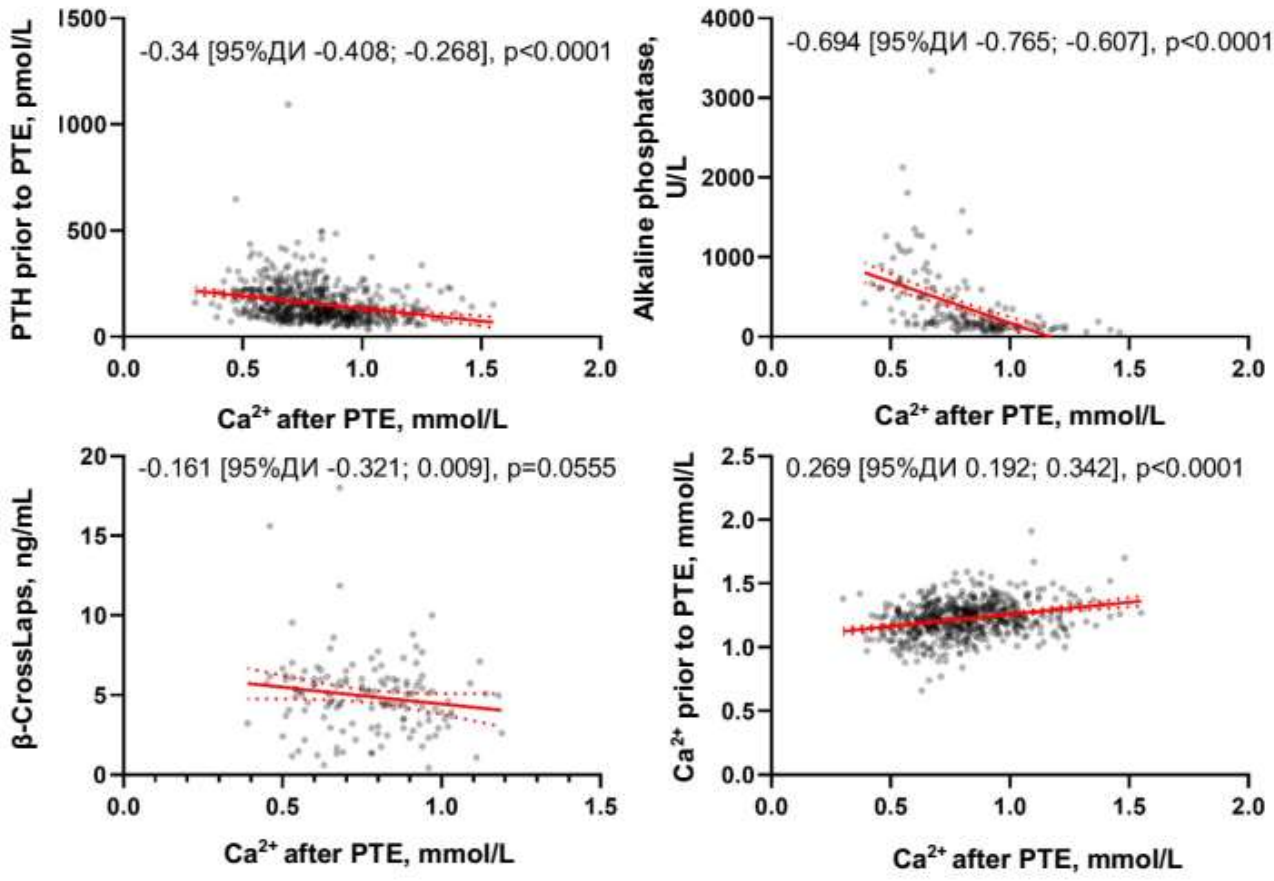

Figure 3.13. Post-PTE serum ionized calcium level correlation with the PTH level (upper left), alkaline phosphatase level (upper right), β-crossLaps (lower left) and serum ionized calcium level (lower right) preoperatively. The graphs represent points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

No statistically significant effect of the intervention type on the severe hypocalcemia risk was observed: subtotal PTE/total PTE RR=1.047 [95%CI 0.9537; 1.14], OR=1.223 [95%CI 0.8225; 1.811], p=0.3702.

All patients received oral calcium and vitamin D therapy (alfacalcidol, calcium-D3 Nicomed) in dosages according to the local practice of the Endocrine Surgery Department. Of 746 patients, 53.2% (N=396) received bolus intravenous infusions of 10% calcium gluconate. The intravenous calcium agents were indicated in case of the

hypocalcemia clinical symptoms occurred in the patient (e.g., paresthesia, muscle seizures, arrhythmias, etc.), as well as of the oral calcium and active vitamin D treatment intolerance. The calcium gluconate intravenous administration was positively correlated with the severe hypocalcemia risk on the second or third day after PTE (RR=1.193 [95%CI 1.094; 1.309], OR=2.135 [95%CI 1.465; 3.112], p<0.0001), which was of no surprise: the patients with severe hypocalcemia required more aggressive therapy. This is also evident from Figure 3.14.

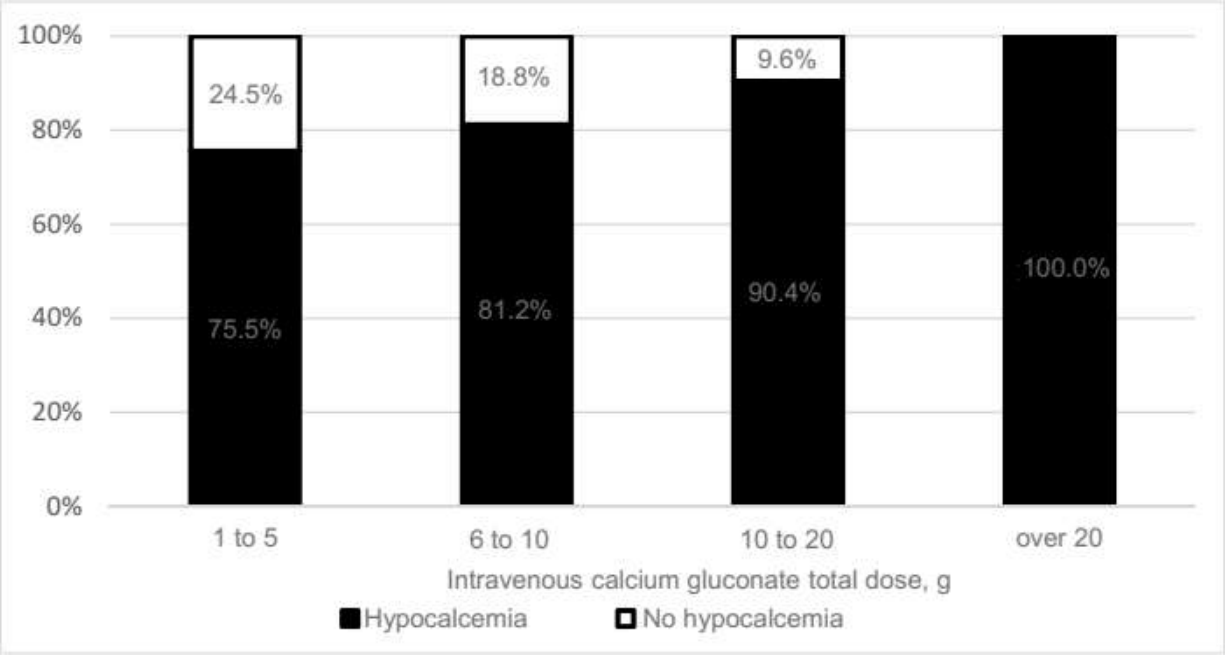

Figure 3.14. Severe hypocalcemia incidence in early postoperative period in patience administered with calcium gluconate intravenously in different doses.

Severe hypocalcemia was more frequently observed in patients received intravenous calcium gluconate high doses (p=0.0003).

Median total dose of intravenous calcium gluconate in patients with severe hypocalcemia on the second or second day after PTE was 7 g [Q1-Q3: 4; 16], from 1 g to 121 g, and among patients with normal/subnormal calcium levels at the specified timepoints – 4 g [Q1-Q3: 3; 7], from 1 g to 17 g, p<0.0001. Thus, the patients with severe hypocalcemia had received intravenous calcium at higher dose, median difference was 3 g [95%CI 1; 4].

Among the patients with hypocalcemia observed on the second or third day, for the inpatient period 40.3% of patients (114 of 283) received intravenous calcium gluconate of total dose from 1 g to 5 g, 24.4% of patients (69 of 283) – from 6 g to 10 g, 16.6% of patients (47 of 283) - from 11 g to 20 g and 18.7% of patients (53 of 283) – of more than 20 g. In those patients with normal to slightly decreased serum ionized calcium level on the second or third day, 63.8% of patients (37 of 58) received from 1 g to 5 g intravenous calcium gluconate, 27.6% of patients (16 of 58) - received from 6 g to 10 g, 8.6% of patients (5 of 58) – received from 11 g to 17 g.

Serum ionized calcium level decrease of less than 0.9 mmol/L on the second or third day after PTE was associated with a statistically significant increase in need for calcium gluconate intravenous administration with significantly increased risk of the high total doses indication: intravenous calcium used/no intravenous calcium used RR=1.481 [95%CI 1.208; 1.854], OR=2,135 [95%CI 1.465; 3.112], $p<0.0001$; total dose of more than 5 g required/total dose of 5 g or less required RR=1.649 [95%CI 1.196; 2.41], OR=2.612 [95%CI 1.434; 4.646], $p=0.0013$; total dose of more than 10 g required/total dose of 10 g or less required RR=4.099 [95%CI 1.863; 9.575], OR=5.792 [95%CI 2.288; 13.78], $p<0.0001$. Thus, the patients suffering from the post-PTE severe hypocalcemia are likely to require higher doses of intravenous calcium agents.

Of the 325 patients in whom serum ionized calcium level was measured daily for four days after PTE, 44.6% of patients (N=145) had severe hypocalcemia throughout all four days despite treatment with both enteral and intravenous calcium agents. The severe hypocalcemia incidence estimated for all four days in patients who had the event at least once comprised 55.8% (145 of 260 patients). This appeared to be unexpectedly high one and prompted the more detailed analysis. The quantitative variables were compared in the patients with severe hypocalcemia throughout four days and those with the partially compensated event, and thus persisted for a less than four days attempting to identify factors predisposing to prolonged inpatient treatment predisposition risk factors identification.

The risk factors for prolonged severe hypocalcemia persistence (throughout all four days) in early postoperative period were generally similar to the risk factors for severe

hypocalcemia in early postoperative period as such. In particular, the same quantitative parameters at the time of PTE were statistically significantly associated with the prolonged severe hypocalcemia persistence, see Table 3.4.

Table 3.4. Quantitative variables in patients with severe hypocalcemia persisted throughout four days and less than four days. Median, the first and the third quartiles are provided.

Variable	Hypocalciemia 4 days (N=145)	Hypocalciemia less than 4 days (N=115)	p-value
Age, years	44 [35.5; 53]	51 [42; 58]	0.0012
Age at RRT initiation, years	38 [26; 44.5]	43 [32; 50.75]	0.0012
RRT total duration, months	92 [56.5; 134.5]	82.5 [42.5; 139.3]	0.4547
Dialysis treatment duration, months	92.5 [56.25; 134.8]	82 [42; 141]	0.4086

The age at the first surgery due to the SHPT and the age at the RRT initiation correlated statistically significantly with the prolonged severe hypocalcemia persistence in early postoperative period. Median difference for the age at the first PTE was 5 years [95%CI 2; 8], and for the age at the RRT initiation was 5 years [95%CI 2; 8].

No statistically significant sex-related effect on the prolonged severe hypocalcemia persistence risk in early postoperative period was observed: men/women: RR=1.028 [95%CI 0.8231; 1.281], OR=1.065 [95%CI 0.6405; 1.721], p=0.8997.

The risk of the prolonged severe hypocalcemia persistence did not depend on the RRT modality: hemodialysis/peritoneal dialysis RR=1 [95%CI 0.6677; 2.098], OR=1 [95%CI 0.301; 3.42], p>0.9999.

The previous successful kidney allotransplantation also did not correlate statistically significantly with the prolonged severe hypocalcemia persistence risk: transplantation/no transplantation RR=1,07 [95%ДИ 0,6908; 1,444], OR=1,171 [95%ДИ 0,4638; 2,8], p=0,8231.

Of those patients with serum ionized calcium level measured on all four days postoperatively, 33% of patients (75 of 227 patients) received cinacalcet treatment preoperatively Cinacalcet administration was not associated with the prolonged severe hypocalcemia persistence risk in early postoperative period: patients taking cinacalcet/patients not taking cinacalcet RR=1.176 [95%CI 0.924; 1.469], OR=1.471 [95%CI 0.832; 2.585], p=0.2019.

Among those receiving cinacalcet, 52.6% of patients (N=40) were administered 30 mg daily, 35.5% of patients (N=27) – 60 mg daily, 10.5% of patients (N=8) – 90 mg daily and 1.3% of patients (N=1) – 120 mg daily. The patients receiving cinacalcet at doses of 90 mg and 120 mg daily were combined into one group. The long-persistent severe hypocalcemia incidence in early postoperative period in patients taking cinacalcet in different doses is shown in Figure 3.15.

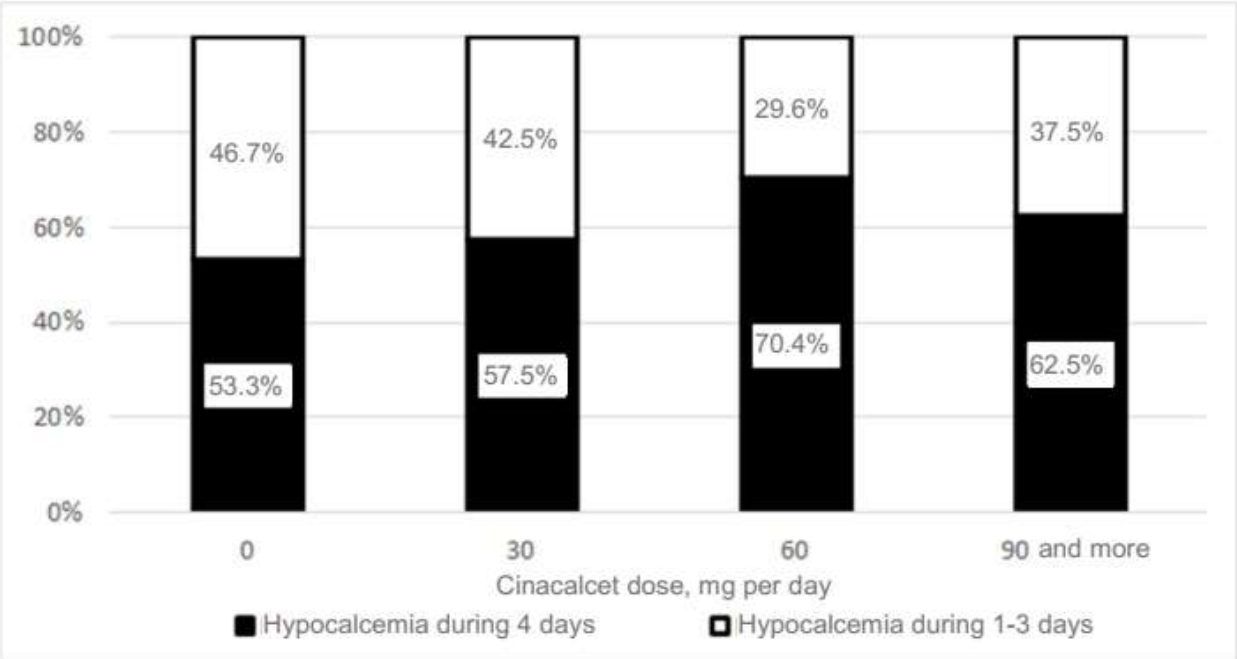

Figure 3.15. Prolong persistent severe hypocalcemia incidence in early postoperative period in patients taking cinacalcet pre-PTE in different doses (among the patients with severe hypocalcemia observed in early postoperative period).

No statistically significant difference of the long-persistent severe hypocalcemia incidence in patients taking 30, 60 and 90 mg of cinacalcet daily was observed (p=0.4102).

The prolonged severe hypocalcemia persistence in early postoperative period after PTE and the bone mineral metabolism laboratory parameters correlations are presented in Table 3.5.

Table 3.5. Prolonged persistent severe hypocalcemia throughout four days in early postoperative period after PTE and preoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Hypocalciemia 4 days (N=145)	Hypocalciemia less than 4 days (N=115)	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	1.19 [1.1; 1.27]	1.26 [1.18; 1.31]	<0.0001
Ca total preoperatively, mmol/L	2.41 [2.28; 2.55]	2.545 [2.43; 2.618]	<0.0001
Phosphates preoperatively, mmol/L	2 [1.598; 2.418]	2.07 [1.69; 2.27]	0.9345
PTH preoperatively, pmol/L	180.5 [122.5; 223]	128 [92.25; 193.9]	<0.0001
Alkaline phosphatase preoperatively, U/L	671.8 [367; 1044]	180.1 [119.5; 241.5]	<0.0001
β-CrossLaps, ng/mL	5.375 [4.138; 6.15]	5.24 [4.1; 5.995]	0.8121

The patients with lower baseline serum ionized calcium and total calcium levels, as well as with higher baseline PTH and alkaline phosphatase levels tended to develop the long-persistent severe hypocalcemia in early post-PTE period. Median difference for these parameters was 0.07 mmol/L [95%CI 0.03; 0.09], 0.12 mmol/L [95%CI 0.06; 0.17], -39 pmol/L [95%CI -58.3; -21.7], -456.3 U/L [95%CI -579.4; -308.4] respectively.

The main early post-PTE period CKD-MBD laboratory parameters are provided in Table 3.6.

Table 3.6. Severe hypocalcemia throughout four days in early postoperative period after PTE and postoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Hypocalciemia 4 days (N=145)	Hypocalciemia less than 4 days (N=115)	p-value
Ca^{2+} postoperatively, mmol/L	0.63 [0.545; 0.69]	0.81 [0.75; 0.85]	<0.0001
ΔCa^{2+}, mmol/L	0.56 [0.47; 0.67]	0.44 [0.3625; 0.5375]	<0.0001
PTH postoperatively, pmol/L	2.8 [1.2; 8.875]	2.4 [1.2; 7.6]	0.4070
ΔPTH, pmol/L	170.1 [113.8; 219.4]	122.3 [89; 182]	<0.0001
PTH decrease during the operation, %	98.4 [95; 99.1]	97.9 [93.9; 99]	0.446
Phosphates postoperatively, mmol/L	1.42 [0.97; 1.73]	1.34 [1.2; 1.715]	0.3375

The patients with the long-persistent severe hypocalcemia had lower serum ionized calcium level (median difference 0.18 mmol/L [95%CI 0.16; 0.2]), which was due to a more pronounced decrease in its concentration i.e. the grater ΔCa^{2+} (median difference -0.11 mmol/L [95%CI -0.15; -0.08]), compared to the patients with the severe

hypocalcemia persistence of less than four days. A more pronounced decrease in PTH levels compared to baseline was observed in the patients with the long-persistent severe hypocalcemia in early postoperative period i.e. the grater Δ PTH (median difference -36.1 pmol/L [95%CI -54.8; -18.3]).

No statistically significant effect of the intervention type on the long-persistent severe hypocalcemia risk was observed: subtotal PTE/total PTE RR=1.155 [95%CI 0.9138; 1.429], OR=1.4 [95%CI 0.8078; 2.411], p=0.2274.

Of 260 patients, 60.8% (N=158) received bolus intravenous infusions of 10% calcium gluconate according to the indications (hypocalcemia clinical symptoms occurred and/or oral treatment intolerance). The calcium gluconate intravenous administration was positively correlated with the long-persistent severe hypocalcemia risk (RR=1.403 [95%CI 1.108; 1.815], OR=2.079 [95%ДИ 1.272; 3.452], p=0.0051), which was naturally expected: the patients with severe hypocalcemia required more aggressive therapy.

Severe hypocalcemia was more frequently observed in patients received intravenous calcium gluconate high doses (p=0.0004), see Figure 3.16.

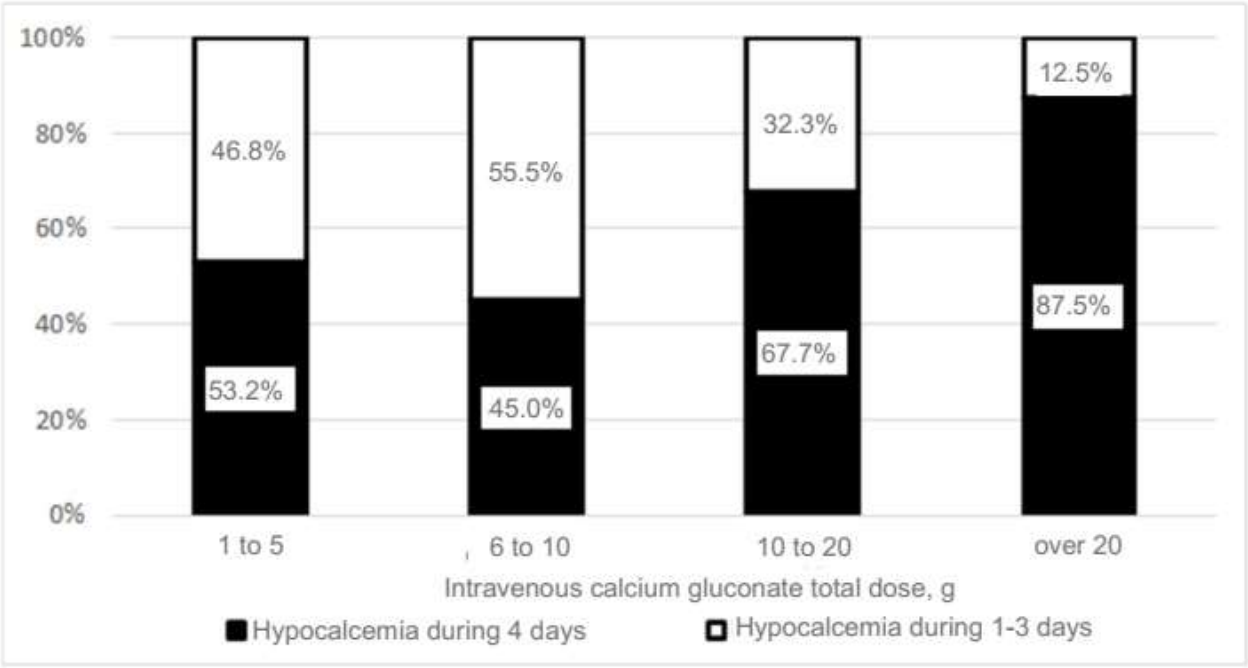

Figure 3.16. Prolonged persistent severe hypocalcemia incidence in early postoperative period in patience administered with calcium gluconate intravenously in different doses.

Median total dose of intravenous calcium gluconate in patients with long-persistent severe hypocalcemia in early post-PTE period was 14 g [Q1-Q3: 5; 27] (from 1 g to 70 g), and among patients with severe hypocalcemia observed within 1-3 days – 7 g [Q1-Q3: 4; 11] (from 2 g to 61 g), p=0.0013. Thus, the patients with persistent severe hypocalcemia received intravenous calcium at higher dose, median difference was 5 g [95%CI 2; 9].

Among the patients with long-persistent severe hypocalcemia, 25.3% of patients (25 of 99) received intravenous calcium gluconate of total dose from 1 g to 5 g, 18.2% of patients (18 of 99) – from 6 g to 10 g, 21.2% of patients (21 of 99) – from 11 g to 20 g and 35.4% of patients (35 of 99) – of more than 20 g. In those patients with severe hypocalcemia observed within 1-3 days,37.3% of patients (22 of 59) received from 1 g to 5 g intravenous calcium gluconate, 37.3% of patients (22 of 59) – received from 6 g to 10 g, 16.9% or patients (10 of 59) – received from 11 g to 17 g and 8,5% of patients (5 of 59) – received of more than 20 g.

Serum ionized calcium level decrease of less than 0.9 mmol/L throughout four days in PTE postoperative period was associated with a statistically significant increase in need for calcium gluconate intravenous administration, and the risk of the high total doses indication increases significantly as well: intravenous calcium used/no intravenous calcium used RR=1.342 [95%CI 1.095; 1.672], OR=2.079 [95%CI 1.272; 3.452], p=0.0051; total dose of more than 5 g required/total dose of 5 g or less required RR=1.192 [95%CI 0.9631; 1.529], OR=1.76 [95%CI 0.8704; 3.537], p=0.1496; total dose of more than 10 g required/total dose of 10 g or less required RR=2.225 [95%CI 1.433; 3.622], OR=3.82 [95%CI 1.844; 7.840], p=0.0001, total dose of more than 20 g required/total dose of 20 g or less required RR=4.172 [95%CI 1.835; 9.971], OR=5.906 [95%CI 2.142; 14.59], p=0.0001.

Thus, none of the categorical predictors analyzed (gender, RRT modality, previous successful kidney allotransplantation, cinacalcet treatment, cinacalcet doses, intervention type) were statistically significantly correlated neither with the severe hypocalcemia risk (defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L on the second or third day after PTE) nor with the long-persistent severe hypocalcemia risk (defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L for all four days after PTE); the only exception was intravenous calcium gluconate administration. At the same time, the correlation has been identified for some other quantitative parameters. The parameters diagnostic ability was evaluated preoperatively (Figure 3.17) and post-PTE (Figure 3.18) in order to identify patients with the second or third day severe hypocalcemia increased risk.

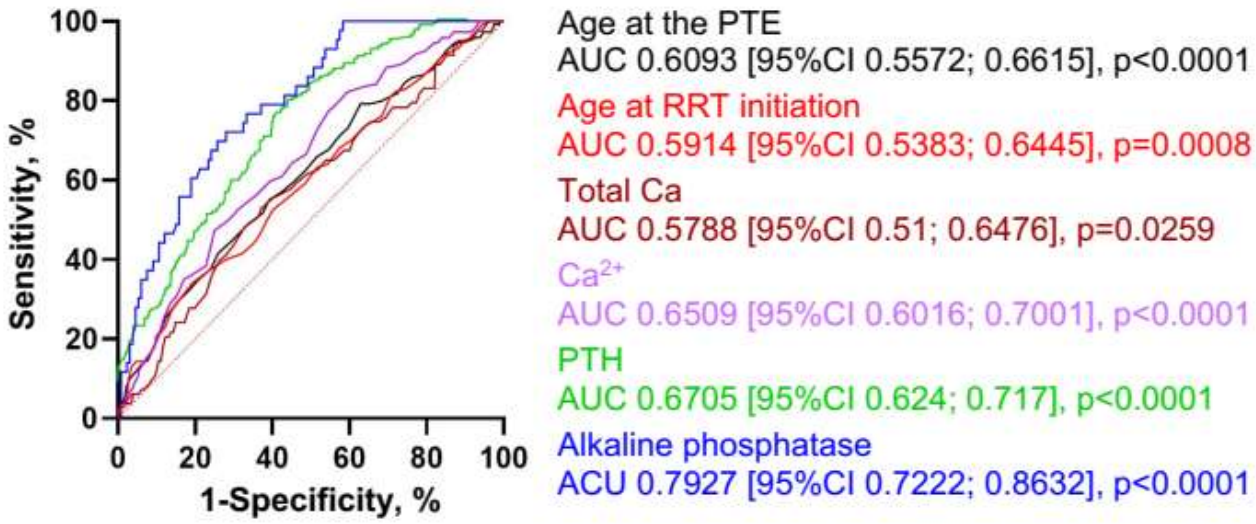

Figure 3.17. Preoperative quantitative variables diagnostic ability to identify severe hypocalcemia in PTE early postoperative period. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5.

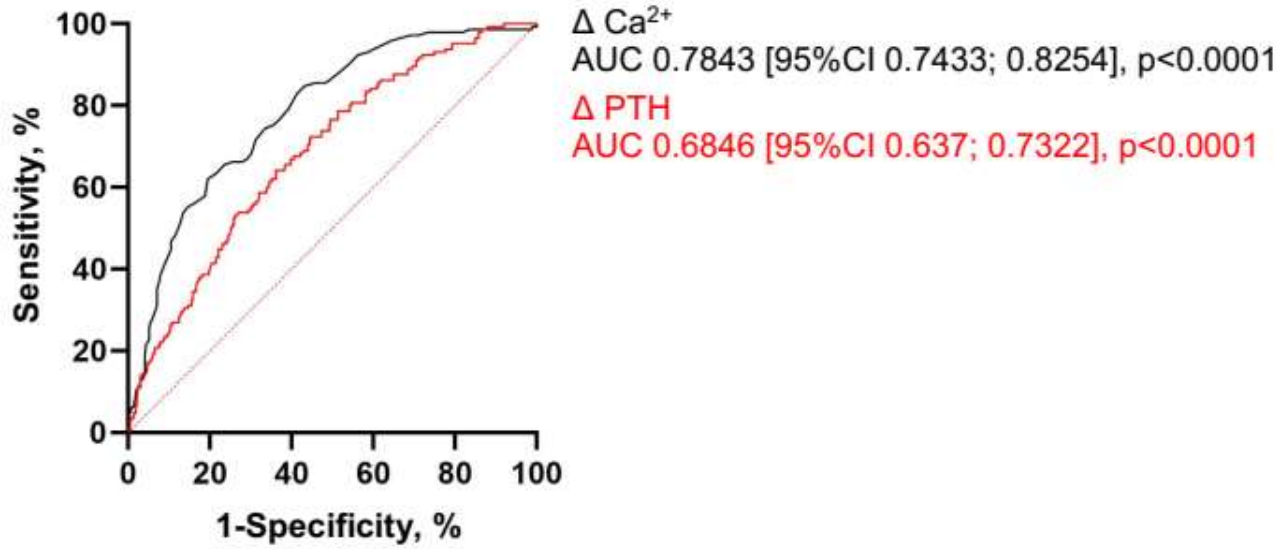

Figure 3.18. Preoperative Δ Ca^{2+} diagnostic ability to identify severe hypocalcemia in PTE early postoperative period. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5.

The determination of the quantitative indicators cut-off points is practically important. For this purpose the ROC analysis was used in the study. A value with the maximum Youden's index was chosen as the optimal cut-off point of a quantitative indicator providing the best discrimination ability. The particular estimates obtained are presented in Table 3.8 and Table 3.9.

Table 3.7. Preoperative quantitative parameters diagnostic ability. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Parameter	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
Age, years	≤42 [≤38; ≤50]	0.367 [0.325; 0.41]	0.791 [0.718; 0.848]	1.175 [1.08; 1.273]	2.186 [1.414; 3.385]	<0.0001
Age at RRT initiation, years	≤49 [≤33; ≤57]	0.807 [0.77; 0.84]	0.343 [0.27; 0.423]	1.232 [1.097; 1.415]	2.183 [1.457; 3.277]	0.0008

Ca total, mmol/L	≤2.53 [≤2.3; ≤2.67]	0.6276 [0.5751; 0.6772]	0.5301 [0.4238; 0.6338]	1.139 [1.033; 1.271]	1.901 [1.168; 3.067]	0.0123
Ca^{2+}, mmol/L	≤1.19 [≤1.16; ≤1.28]	0.456 [0.412; 0.502]	0.779 [0.705; 0.839]	1.256 [1.155; 1.368]	2.961 [1.927; 4.535]	<0.0001
PTH, pmol/L	>140.3 [>132.8; >185.2]	0.51 [0.466; 0.555]	0.777 [0.703; 0.837]	1.31 [1.206; 1.430]	3.632 [2.392; 5.498]	<0.0001
Alkaline phosphatase, U/L	>165.6 [>114.3; >356]	0.72 [0.638; 0.789]	0.721 [0.573; 0.833]	1.632 [1.329; 2.097]	6.633 [3.055; 14.45]	<0.0001

Table 3.8. Preoperative and post-PTE serum ionized calcium and PTH level differences diagnostic ability. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Parameter	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
Δ Ca^{2+}, mmol/L	>0.31 [>0.23; >0.43]	0.806 [0.767; 0.839]	0.621 [0.54; 0.696]	1.736 [1.51; 2.034]	6.779 [4.524; 10.09]	<0.0001
Δ PTH, pmol/L	>111 [>90.91; >136.1]	0.638 [0.594; 0.68]	0.641 [0.561; 0.715]	1.315 [1.197; 1.459]	3.151 [2.153; 4.633]	<0.0001

All quantitative parameters provided in the Tables 3.7 and 3.8 had statistically significant correlation with the severe hypocalcemia risk in PTE early postoperative period (on the second or third day). The Youden's index maximum for the age at the time of a PTE was 0.16 [95%CI 0.061; 0.206], for the age at the RRT initiation was 0.147

[95%CI 0.074; 0.212], for the pre-PTE total calcium level was 0.1577 [95%CI 0.075; 0.25], for the pre-PTE ionized calcium level was 0.234 [95%CI 0.146; 0.282], for the preoperative PTH level was 0.289 [95%CI 0.19; 0.352], for the pre-PTE alkaline phosphatase level was 0.4416 [95%CI 0.311; 0.515], and, finally, for the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference was 0.4216 [95%CI 0.343; 0.4747], as well as for the pre- and post-PTE PTH level difference - 0.2831 [95%CI 0.203; 0.341].

In addition to the estimates provided in the Tables 3.7 and 3.8, the predictive value for the quantitative parameters of greater and less than the cut-off point was assessed. The test positive predictive value (PPV) is the probability of a severe hypocalcemia event in PTE early postoperative period in patients with the indicator presented, while the test negative predictive value (NPV) is the probability of normal or subnormal ionized calcium levels in PTE early postoperative period in patients with the indicator absent. The PPV for the age at the time of PTE was 0.8524 [95%CI 0.7981; 0.894], the NPV was 0.2746 [95%CI 0.2344; 0.3189]; the PPV for the age at the RRT initiation was 0.8041 [95%CI 0.7666; 0.8368], the NPV was 0.3472 [95%CI 0.2743; 0.428]; the PPV for the pre-PTE serum total calcium level was 0.8458 [95%CI 0.7962; 0.8851], the NPV was 0.2573 [95%CI 0.1976; 0.3277]; the PPV for the pre-PTE serum ionized calcium level was 0.8694 [95%CI 0.8214; 0.9059], the NPV was 0.3079 [95%CI 0.2629; 0.3569]; the PPV for the pre-PTE PTH level was 0.8821 [95%CI 0.8391; 0.9148], the NPV was 0.3267 [95%CI 0.2798; 0.3773]; the PPV for the alkaline phosphatase level was 0.8879 [95%CI 0.8141; 0.9347], the NPV was 0.4559 [95%CI 0.3430; 0.5734]; the PPV for the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference was 0.8727 [95%CI 0.8379; 0.9009], the NPV was 0.4972 [95%CI 0.4252; 0.5694]; the PPV for the pre- and post-PTE PTH level difference was 0.8535 [95%CI 0.813; 0.8865], the NPV was 0.3509 [95%CI 0.296; 0.4102].

Despite the revealed formal statistical significance for several quantitative predictors, only the pre-PTE alkaline phosphatase level had acceptable diagnostic ability (AUC-ROC=0.7927 [95%CI 0.7222; 0.8632]), and the indicator grater values (>165.6 [>114.3; >356] U/L) were associated with the significant risk of early postoperative period hypocalcemia (RR=6.633 [95%CI 3.055; 14.45]).

The quantitative parameters diagnostic ability to identify the hypocalcemia persistence throughout all four days after PTE (the other study endpoint) was also assessed preoperatively (Figure 3.19) and post-PTE (Figure 3.20).

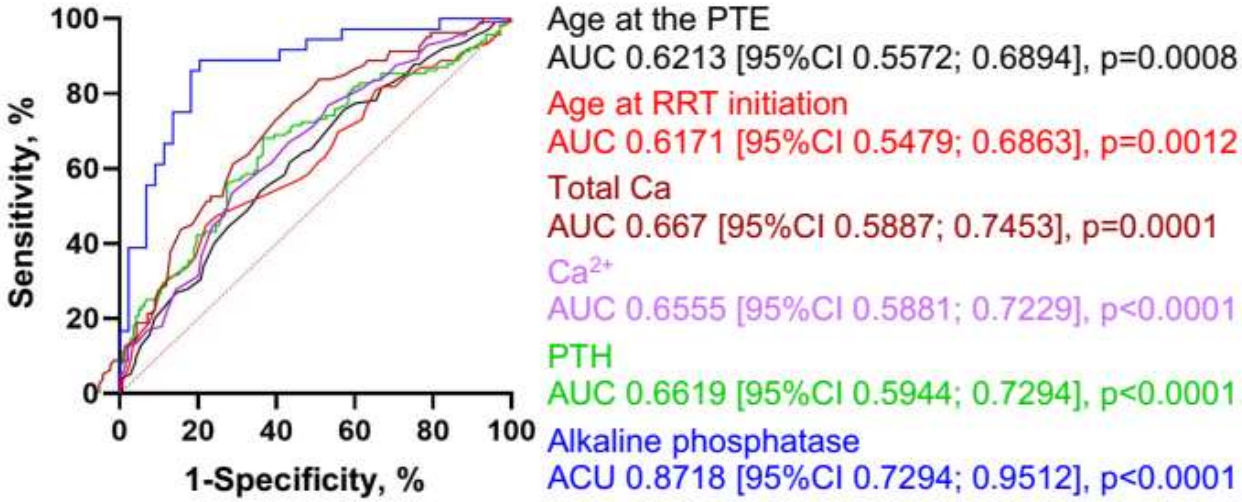

Figure 3.19. Preoperative quantitative variables diagnostic ability to identify long-persistent severe hypocalcemia in PTE early postoperative period. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5.

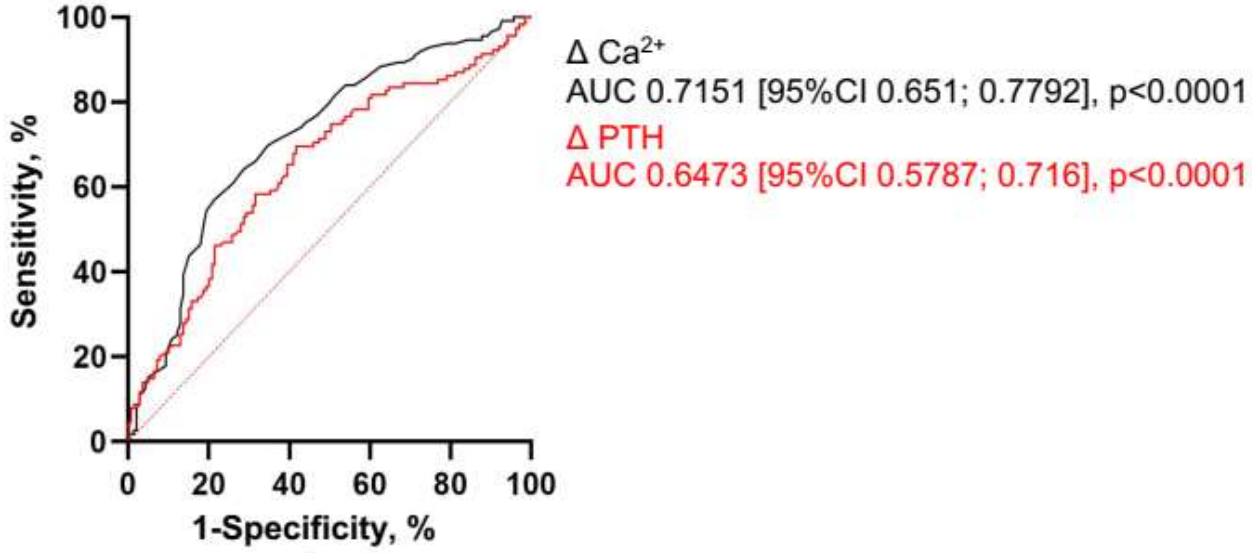

Figure 3.20. Preoperative Δ Ca^{2+} diagnostic ability to identify long-persistent severe hypocalcemia in PTE early postoperative period. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5

Particular results of the ROC analysis indicated in the Figures 3.19 and 3.20 are presented in Table 3.9 and Table 3.10

Table 3.9. Preoperative quantitative variables diagnostic ability to identify long-persistent severe hypocalcemia in early postoperative period. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Variable	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
Age, years	≤41 [≤31; ≤48]	0.4276 [0.35; 0.509]	0.7565 [0.6706; 0.8258]	1.411 [1.14; 1.734]	2.321 [1.348; 3.903]	0.0025
Age at RRT initiation, years	≤45 [≤43; ≤54]	0.7793 [0.7051; 0.8391]	0.4483 [0.3609; 0.539]	1.676 [1.272; 2.285]	2.869 [1.66; 4.951]	0.0001
Ca total, mmol/L	≤2.41 [≤2.31; ≤2.53]	0.5048 [0.4107; 0.5985]	0.7750 [0.6721; 0.8527]	1.637 [1.284; 2.095]	3.511 [1.799; 6.773]	0.0001
Ca^{2+}, mmol/L	≤1.25 [≤1.21; ≤1.36]	0.7174 [0.6372; 0.7858]	0.5357 [0.4437; 0.6254]	1.664 [1.287; 2.208]	2.929 [1.733; 4.907]	<0.0001
PTH, pmol/L	>155.9 [>132; >213]	0.6338 [0.552; 0.7085]	0.681 [0.5916; 0.7589]	1.785 [1.417; 2.285]	3.695 [2.222; 6.144]	<0.0001
Alkaline phosphatase, U/L	>289.3 [>283; >645.4]	0.7955 [0.6550; 0.8885]	0.8889 [0.7469; 0.9559]	4.088 [2.406; 7.534]	31.11 [8.207; 92.58]	<0.0001

Table 3.10. Preoperative and post-PTE serum ionized calcium and PTH level differences diagnostic ability to identify long-persistent severe hypocalcemia in early

postoperative period. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Variable	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
Δ Ca^{2+}, mmol/L	>0.46 [>0.42; >0.5]	0.7842 [0.7086; 0.8444]	0.5714 [0.4789; 0.6592]	2.175 [1.62; 3.017]	4.844 [2.748; 8.29]	<0.0001
Δ PTH, pmol/L	>153.5 [>130.1; >212.4]	0.5827 [0.4996; 0.6614]	0.6957 [0.6064; 0.7723]	1.661 [1.326; 2.103]	3.192 [1.911; 5.335]	<0.0001

All quantitative parameters provided in the Tables 3.9 and 3.10 had statistically significant correlation with the long-persistent severe hypocalcemia risk in PTE early postoperative period (throughout all four days). The Youden's index maximum for the age at the time of a PTE was 0.1841 [95%CI 0.07316; 0.2516], for the age at the RRT initiation was 0.2276 [95%CI 0.1265; 0.3207], for the pre-PTE total calcium level was 0.2798 [95%CI 0.1260; 0.3583], for the pre-PTE ionized calcium level was 0.2531 [95%CI 0.1159; 0.3298], for the preoperative PTH level was 0.3122 [95%CI 0.1878; 0.4183], for the pre-PTE alkaline phosphatase level was 0.6843 [95%CI 0.4891; 0.8064], and, finally, for the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference was 0.3556 [95%CI 0.2313; 0.4361], as well as for the pre- and post-PTE PTH level difference -0.2784 [95%CI 0.1521; 0.3597].

The quantitative parameters predictive value was assessed additionally. The PPV for the age at the time of PTE was 0.6889 [95%CI 0.5872; 0.7751], the NPV was 0.5118 [95%CI 0.4372; 0.5858]; the PPV for the age at the RRT initiation was 0.6384 [95%CI 0.5654; 0.7056], the NPV was 0.619 [95%CI 0.5122; 0.7155]; the PPV for the pre-PTE serum total calcium level was 0.7465 [95%CI 0.6345; 0.8332], the NPV was 0.5439 [95%CI 0.4525; 0.6324]; the PPV for the pre-PTE serum ionized calcium level was

0.6556 [95%CI 0.5768; 0.7267], the NPV was 0.6061 [95%CI 0.5076; 0.6966]; the PPV for the pre-PTE PTH level was 0.7087 [95%CI 0.6244; 0.7806], the NPV was 0.6031 [95%CI 0.5175; 0.6828]; the PPV for the alkaline phosphatase level was 0.8974 [95%CI 0.7642; 0.9594], the NPV was 0.7805 [95%CI 0.6329; 0.88]; the PPV for the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference was 0.6943 [95%CI 0.6183; 0.761], the NPV was 0.6809 [95%CI 0.5811; 0.7664]; the PPV for the pre- and post-PTE PTH level difference was 0.6983 [95%CI 0.6095; 0.7743], the NPV was 0.5797 [95%CI 0.4963; 0.6588].

Despite the revealed formal statistical significance for several quantitative predictors, only the pre-PTE alkaline phosphatase level and the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference had acceptable diagnostic ability (AUC-ROC=0.8718 [95%CI 0.77294; 0.9512] and AUC-ROC=0.7151 [95%CI 0.651; 0.7792], respectively), and the parameters grater values (>289.3 [95%CI >283; >645.4] U/L and >0.46 [95%CI >0.42; >0.5] mmol/L, respectively) were associated with the significant risk of early postoperative period long-persistent severe hypocalcemia (RR=4.088 [95%CI 2.406; 7.534] and RR=4.088 [95%CI 2.406; 7.534], respectively).

Median inpatient follow-up period after PTE was 7 days [Q1-Q3: 6; 10] (from 1 day to 68 days). The patients with severe post-PTE hypocalcemia generally remained inpatiently post-surgery a little longer: median inpatient period was 7 days [Q1-Q3: 6; 10] (from 1 day to 68 days) in patients with severe hypocalcemia compared to 7 days [Q1-Q3: 6; 9] (from 1 day to 23 days) in patients without the event, p=0.0202. Despite the difference was statistically significant, this could hardly be of clinical importance: median difference was 1 day [95%CI 0; 1].

Generally, the patients with long-persistent hypocalcemia in early postoperative period after PTE remained inpatiently post-surgery a little longer: median inpatient period was 9 days [Q1-Q3: 7; 13] (from 1 day to 68 days) in patients with hypocalcemia versus 8 days [Q1-Q3: 6; 9] (from 1 day to 32 days) in patients without hypocalcemia, p=0.0019. Despite the difference was statistically significant, this could hardly be of clinical importance: median difference was 1 day [95%CI 0; 2].

A univariate analysis of the prolonged hospitalization risk factors (more than median inpatient period) was conducted, see Table 3.11.

Table 3.11. Quantitative variables in patients with inpatient period of 7 days or less and with that of more than 7 days. Median, the first and the third quartiles are provided.

Variable	Inpatient period of more than 7 days (N=334)	Inpatient period of 7 days or less (N=411)	p-value
Age, years	48 [39; 56]	49 [39; 57]	0.2541
Age at RRT initiation, years	39 [29; 48]	41 [30; 49.75]	0.1577
RRT total duration, months	94.5 [57; 139]	86 [43; 129.5]	0.0375
Dialysis treatment duration, months	94.5 [57.25; 139]	86 [43; 130]	0.0357

In contrast to the endpoints previously investigated previously (severe hypocalcemia on the second or third day after PTE and long-persistent severe hypocalcemia in early postoperative period), the RRT total duration and dialysis treatment duration were shown to be associated with the inpatient period duration of more than 7 days in this univariate analysis. Median difference for both parameters was 9 months [95%CI 1; 18].

No statistically significant sex-related effect on the inpatient period duration was observed: men/women RR=0.8925 [95%CI 0.7576; 1.049], OR=0.8104 [95%CI 0.5979; 1.096], p=0.1715.

The prolonged hospitalization risk did not depend on the RRT modality: hemodialysis/peritoneal dialysis RR=1.264 [95%CI 0.7977; 2.340], OR=1.488 [95%CI 0.6274; 3.414], p=0.3954.

The previous successful kidney allotransplantation also did not correlate statistically significantly with the prolonged hospitalization risk: transplantation/no transplantation RR=0.915 [95%CI 0.6659; 1.196], OR=0.8524 [95%CI 0.5120; 1.423], p=0.6019.

Of those patients with the respective data available, 32.3% (200 of 616 patients) received cinacalcet treatment preoperatively. Cinacalcet administration was not associated with the inpatient period duration of more than 7 days: patients taking cinacalcet/patients not taking cinacalcet RR=0.8632 [95%CI 0.7084; 1.040], OR=0.7654 [95%CI 0.5458; 1.081], p=0.1417.

Among those receiving cinacalcet, 53.5% of patients (N=107) were administered 30 mg daily, 33.5% of patients (N=67) – 60 mg daily, 12.5% of patients (N=12,5) – 90 mg daily and 0.5% of patients (N=1) – 120 mg daily. The patients receiving cinacalcet at doses of 90 mg and 120 mg daily were combined into one group. The incidence of the inpatient period duration of more than 7 days in patients taking cinacalcet in different doses is shown in Figure 3.21.

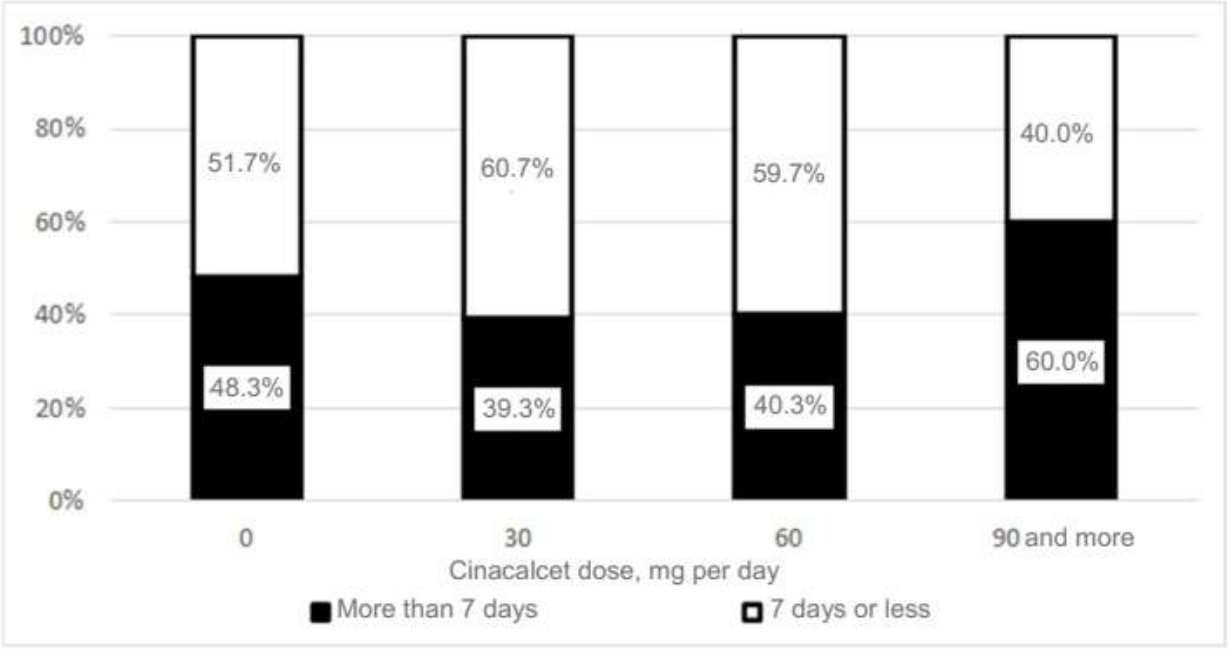

Figure 3.21. Incidence of inpatient period duration of more than 7 days in patients taking cinacalcet pre-PTE in different doses.

The need in prolonged hospitalization was slightly higher in patients taking cinacalcet at 90 mg dose or more daily, however, no statistically significant difference was observed for the long-persistent severe hypocalcemia incidence comparisons in patients taking 30, 60 and 90 mg of cinacalcet daily (p=0.1285).

The correlations of the inpatient period of more than 7 days long and the mineral-bone metabolism laboratory parameters are presented in Table 3.12.

Table 3.12. Inpatient period duration and preoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Inpatient period of more than 7 days (N=334)	Inpatient period of 7 days or less (N=411)	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	1.22 [1.14; 1.3]	1.23 [1.14; 1.31]	0.3653
Ca total preoperatively, mmol/L	2.47 [2.33; 2.6]	2.465 [2.308; 2.6]	0.6490
Phosphates preoperatively, mmol/L	2.07 [1.74; 2.38]	1.965 [1.61; 2.303]	0.0401
PTH preoperatively, pmol/L	146 [104.4; 214.5]	124 [89.43; 180.8]	<0.0001
Alkaline phosphatase preoperatively, U/L	250.6 [140.9; 611.3]	170.7 [117; 342.5]	0.0109
β-CrossLaps, ng/mL	5.245 [4.163; 6.16]	4.42 [2.92; 5.585]	0.0056

In patients hospitalized for more than 7 days a tendency of higher baseline phosphate, PTH, alkaline phosphatase and β-crossLaps levels was observed. Median difference for these parameters was 0.105 mmol/L [95%CI 0; 0.19], 21.1 pmol/L [95%CI 11.6; 30.7], 55.65 U/L [95%CI 10.7; 113.6] and 0.87 ng/mL [95%CI 0.24; 1.53], respectively.

However, the β-CrossLaps and the inpatient period duration correlation was weak, see Figure 3.22.

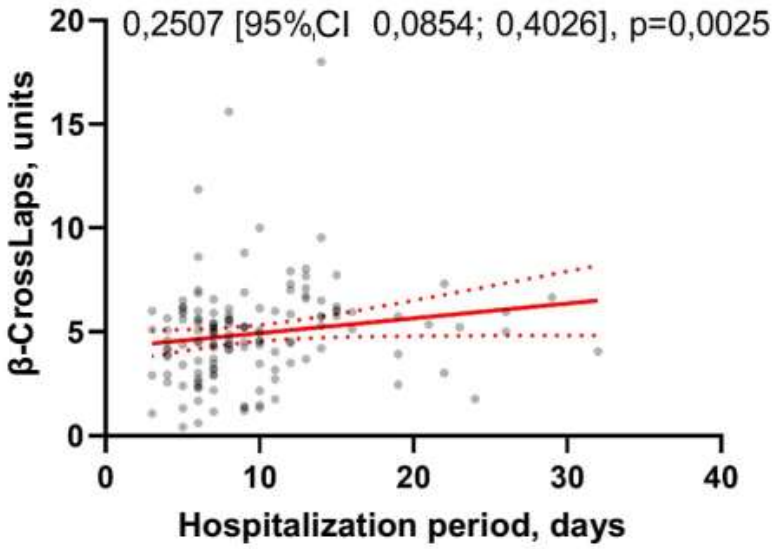

Figure 3.22. β-CrossLaps and the inpatient period duration correlation. The graph represents points scattering plot, linear regression function and its 95%CI. The Spearman's correlation coefficient was used: the Spearman's ρ value, its 95%CI and p-value are provided.

The main early post-PTE period mineral-bone metabolism laboratory parameters in patients hospitalized for 7 days or less and those hospitalized for more than 7 days are provided in Table 3.13.

Table 3.13. Inpatient period duration and postoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Inpatient period of more than 7 days (N=334)	Inpatient period of 7 days or less (N=411)	p-value
Ca^{2+} postoperatively, mmol/L	0.755 [0.6125; 0.88]	0.825 [0.71; 0.96]	<0.0001
Δ Ca^{2+}, mmol/L	0.48 [0.32; 0.6]	0.4 [0.25; 0.5]	<0.0001

PTH postoperatively, pmol/L	2.8 [1.2; 9.65]	2.95 [1; 9.825]	0.8274
Δ PTH, pmol/L	130.2 [91.75; 204.1]	117.7 [79.68; 170.1]	0.0006
PTH decrease during the operation, %	97.9 [93.5; 99.15]	97.5 [91.65; 99]	0.2698
Phosphates postoperatively, mmol/L	1.39 [1.065; 1.785]	1.48 [1.145; 1.76]	0.4883

The patients hospitalized for more than 7 days had lower serum ionized calcium level (median difference 0.09 mmol/L [95%CI 0.06; 0.12]), which was due to a more pronounced decrease in its concentration i.e. the grater Δ Ca^{2+} (median difference 0.08 mmol/L [95%CI 0.05; 0.11]), compared to the patients hospitalized for 7 days or less. The more significant decrease in PTH levels compared to baseline was observed in the patients hospitalized for more than 7 days i.e. the grater Δ PTH (median difference 17.1 pmol/L [95%CI 7.4; 27.1]).

No statistically significant effect of the intervention type on the prolonged hospitalization risk was observed: subtotal PTE/total PTE RR=0.9141 [95%CI 0.7628; 1.085], OR=0.8476 [95%CI 0.6135; 1.165], p=0.3294.

Of 745 patients, 53.2% (N=396) received bolus intravenous infusions of 10% calcium gluconate according to the indications (hypocalcemia clinical symptoms and/or oral treatment intollerance). The calcium gluconate intravenous administration was positively correlated with the prolonged hospitalization risk (RR=1.795 [95%CI 1.508; 2.149], OR=2.83 [95%CI 2.094; 3.82], p<0.0001).

The prolonged hospitalization was more frequently observed in patients received intravenous calcium gluconate high doses (p<0.0001), see Figure 3.23.

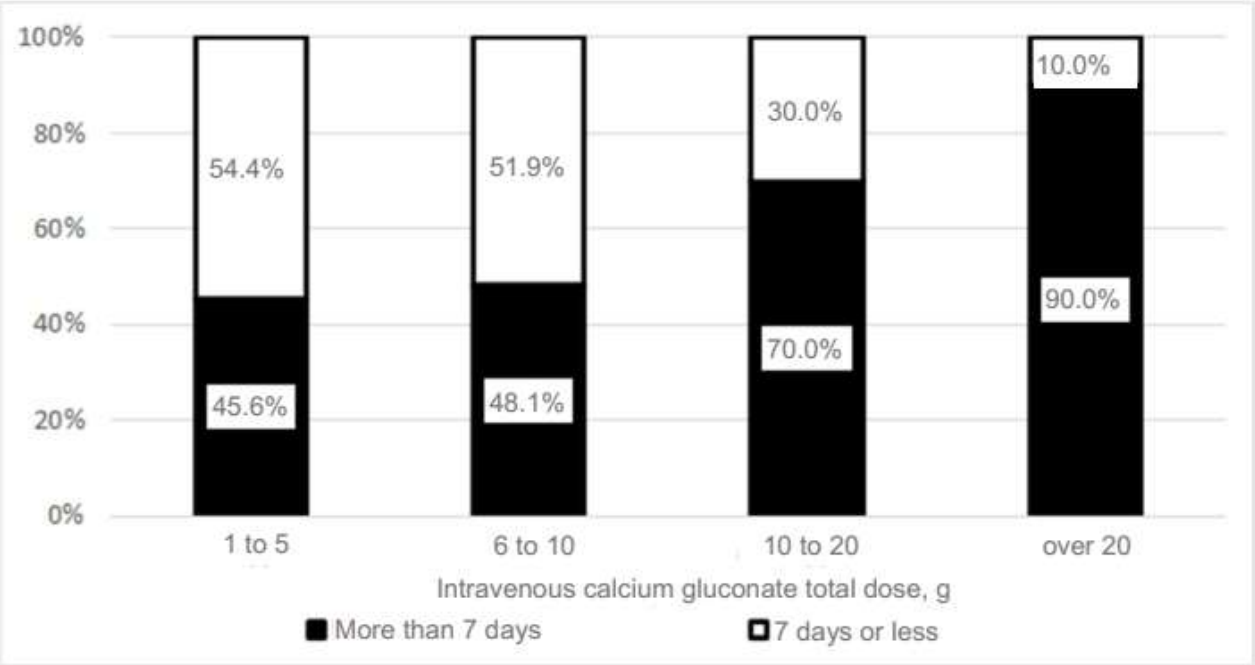

Figure 3.23. Incidence of prolonged hospitalization for more than 7 days in patience administered with calcium gluconate intravenously in different doses.

Median total dose of intravenous calcium gluconate in patients with inpatient period of more than 7 days long was 8 g [Q1-Q3: 4; 19] (from 1 g to 121 g), while in patients with inpatient period of 7 days long or less it was – 4 g [Q1-Q3: 3; 7] (from 1 g to 35 g), $p<0.0001$. Таким образом, пациенты с длительностью госпитализации более семи дней получили большую дозу внутривенного кальция, разность медиан составила Thus, the patients with the inpatient period of more than 7 days long had received intravenous calcium at higher dose, median difference was 3 g [95%CI 2; 5].

Among the patients hospitalized for more than 7 days, 34.4% of patients (77 of 224) received intravenous calcium gluconate of total dose from 1 g to 5 g, 22.8% of patients (51 of 224) – from 6 g to 10 g, 18.8% of patients (42 of 224) – from 11 g to 20 g and 24.1% of patients (54 of 224) – of more than 20 g. In those patients hospitalized for 7 days or less, 53.8% of patients (92 of 171) received from 1 g to 5 g intravenous calcium gluconate, 32.2% of patients (55 of 171) - received from 6 g to 10 g, 10.5% of patients (18 of 171) – received from 11 g to 17 g and 3.5% of patients (6 of 171) – received more than 20 g.

The prolonged hospitalization was associated with a statistically significant increase in need for calcium gluconate intravenous administration with significantly increased risk of the high total doses indication: intravenous calcium used/no intravenous calcium used RR=1.603 [95%CI 1.4; 1.84], OR=2.83 [95%CI 2.094; 3.82], p<0.0001; total dose of more than 5 g required/total dose of 5 g or less required RR=1.613 [95%CI 1.324; 1.990], OR=2.782 [95%CI 1.847; 4.162], p<0.0001; total dose of more than 10 g required/total dose of 10 g or less required RR=3.88 [95%CI 2.507; 6.108], OR=6.039 [95%CI 3.476; 10.23], p<0.0001, total dose of more than 20 g required/total dose of 20 g or less required RR=9.79 [95%CI 3.795; 25.74], OR=12.38 [95%CI 4.704; 32.57], p<0,.0001.

The diagnostic ability of these variables to identify the need for hospitalization for more than 7 days was assessed both preoperatively (Figure 4.24) and post-PTE (Figure 3.25).

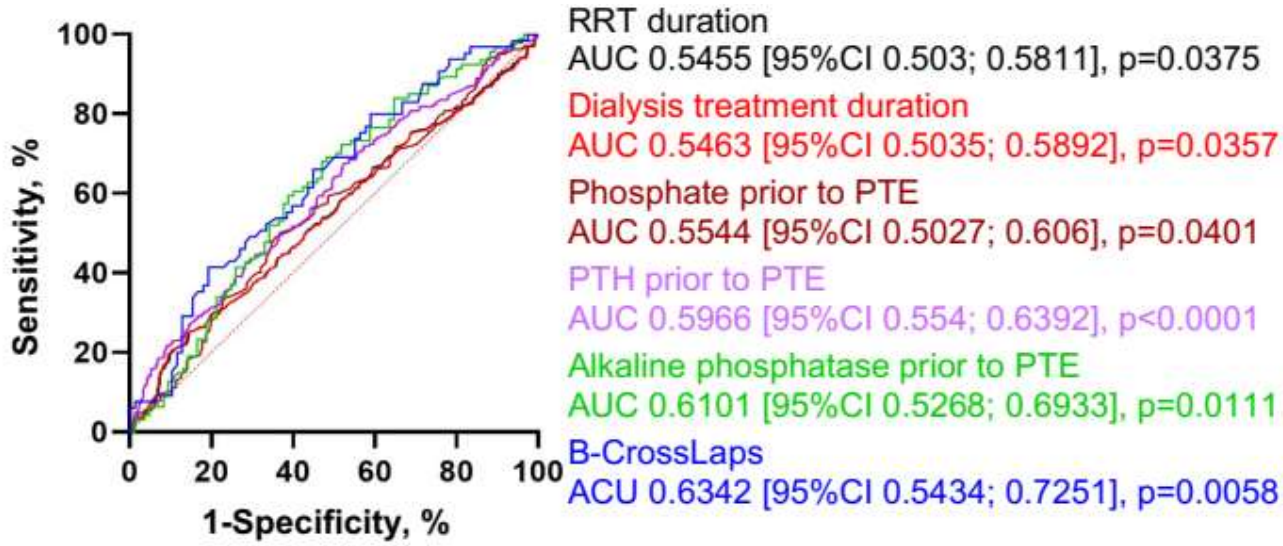

Figure 3.24. Preoperative quantitative variables diagnostic ability to identify the need in prolonged hospitalization of more than 7 days. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5.

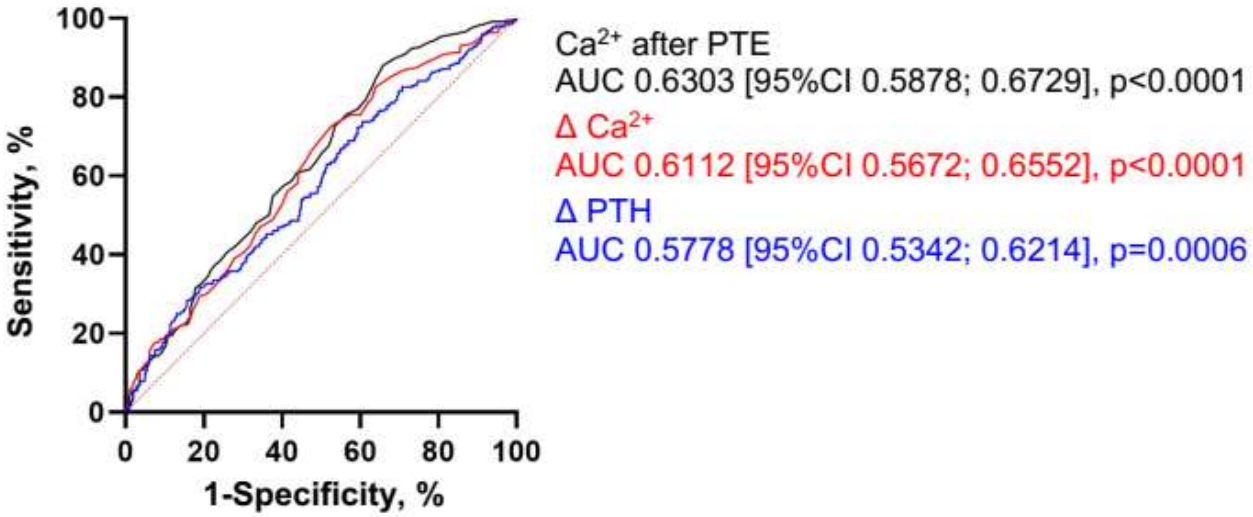

Figure 3.25. Preoperative Δ Ca^{2+} and Δ PTH diagnostic ability to identify the need in prolonged hospitalization of more than 7 days. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5

The particular estimates obtained are presented in Table 3.14 and Table 3.15.

Table 3.14. Preoperative quantitative parameters diagnostic ability. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Parameter	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
RRT total duration, months	>43 [>33; >148.38]	0.8545 [0.8119; 0.8888]	0.252 [0.2108; 0.2982]	1.494 [1.18; 1.935]	1.978 [1.334; 2.922]	0.0005
Dialysis treatment duration, months	>43 [>33; >131]	0.8576 [0.8148; 0.8918]	0.2507 [0.2095; 0.2969]	1.516 [1.191; 1.977]	2.015 [1.37; 2.981]	0.0004
Phosphate, mmol/L	>1.91 [>1.34; >1.96]	0.6537 [0.5903; 0.7121]	0.4776 [0.4158; 0.54]	1.333 [1.096; 1.637]	1.725 [1.194; 2.472]	0.0039

PTH, pmol/L	>152.4 [>83.9; >194.7]	0.4792 [0.4245; 0.5345]	0.6722 [0.6221; 0.7187]	1.391 [1.185; 1.63]	1.887 [1.377; 2.568]	<0.0001
Alkaline phosphatase, U/L	>231.8 [>142.9; >605.1]	0.5294 [0.4243; 0.6319]	0.6809 [0.5811; 0.7664]	1.56 [1.15; 2.124]	2.4 [1.303; 4.346]	0.0062
β-CrossLaps, ng/mL	>3.9 [>2.94; >5.66]	0.8077 [0.7067; 0.8798]	0.4154 [0.3036; 0.5366]	1.747 [1.179; 2.774]	2.984 [1.384; 6.1]	0.0054

Table 3.15. Postoperative serum ionized calcium level, preoperative and post-PTE serum ionized calcium and PTH level differences diagnostic ability. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Parameter	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
Ca^{2+} postoperatively, mmol/L	≤0.65 [≤0.62; ≤0.81]	0.3409 [0.2902; 0.3955]	0.8807 [0.8426; 0.9105]	1.805 [1.549; 2.086]	3.818 [2.572; 5.679]	<0.0001
Δ Ca^{2+}, mmol/L	>0.48 [>0.44; >0.55]	0.4746 [0.4183; 0.5315]	0.7246 [0.6743; 0.7697]	1.546 [1.314; 1.815]	2.376 [1.694; 3.32]	<0.0001
Δ PTH, pmol/L	>163.6 [>89; >216.7]	0.3934 [0.3403; 0.4493]	0.7371 [0.6886; 0.7805]	1.355 [1.15; 1.589]	1.819 [1.315; 2.535]	0.0004

All quantitative parameters provided in the Tables 3.14 and 3.15, had statistically significant correlation with the post-PTE prolonged hospitalization risk. The Youden's index maximum for the RRT total duration was 0.1065 [95%CI 0.05234; 0.1472], for the

dialysis treatment duration was 0.1083 [95%CI 0.0546; 0.1507], for the pre-PTE phosphate level was 0.1312 [95%CI 0.05828; 0.1984], for the pre-PTE PTH level was 0.1552 [95%CI 0.0897; 0.2011], for the pre-PTE alkaline phosphatase level was 0.2103 [95%CI 0.089; 0.3027], for the pre-PTE β-CrossLaps was 0.2231 [95%CI 0.0952; 0.3179], for the post-PTE serum ionized calcium level was 0.2216 [95%CI 0.1522; 0.28], and, finally, for the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference was 0.1991 [95%CI 0.1184; 0.2586], as well as for the pre- and post-PTE PTH level difference -0.1306 [95%CI 0.0737; 0.1622].

In addition to the estimates presented in the Tables 3.14 and 3.15, the predictive value for the quantitative parameters of greater and less than the cut-off point was assessed. The PPV for the RRT total duration was 0.4946 [95%CI 0.4533; 0.536], the NPV was 0.669 [95%CI 0.5881; 0.7411]; the PPV for the dialysis treatment duration was 0.4909 [95%CI 0.4494; 0.5326], the NPV was 0.6763 [95%CI 0.5946; 0.7484]; the PPV for the pre-PTE serum phosphate level was 0.5412 [95%CI 0.4826; 0.5987], the NPV was 0.5939 [95%CI 0.5242; 0.6601]; the PPV for the pre-PTE PHT level was 0.5597 [95%CI 0.4998; 0.6179], the NPV was 0.5975 [95%CI 0.5491; 0.6442]; the PPV for the pre-PTE alkaline phosphatase level 0.6 [95%CI 0.4869; 0.7034], the NPV was 0.6154 [95%CI 0.5194; 0.7032]; the PPV for the pre-PTE β-CrossLaps was 0.6238 [95%CI 0.5264; 0.7121], the NPV was 0.6429 [95%CI 0.4917; 0.7701]; the PPV for the post-PTE serum ionized calcium level was 0.7143 [95%CI 0.6365; 0.7811], the NPV was 0.6043 [95%CI 0.5613; 0.6457]; the PPV for the pre- and post-PTE serum ionized calcium level difference was 0.6034 [95%CI 0.5393; 0.6642], the NPV was 0.6096 [95%CI 0.5608; 0.6563]; the PPV for the pre- and post-PTE PTH level difference was 0.56 [95%CI 0.4987; 0.631], the NPV was 0.5824 [95%CI 0.536; 0.6274].

Despite the revealed formal statistical significance all the parameters were of low diagnostic ability as well as prognostic value.

3.4. Multivariate analysis of severe hypocalcemia risk factors in early postoperative period

Many factors affect synergistically the probability of the adverse events (specifically the study endpoints analyzed in early postoperative period: severe hypocalcemia on the second or third day after PTE, severe hypocalcemia throughout all four days of early postoperative period and prolonged hospitalization, i.e. more than 7 days). However, some of the factors have a significantly greater contribution to the combine effect than the others. Thus, the risk factors cumulative effect evaluation via a multivariate analysis is of interest.

The goal of the multivariate analysis first stage was not to predict the particular outcomes, but to compare the certain factors contribution to the probability the outcome occurred (which was measured OR - regression coefficients exponent). However, different ranges of the observed quantitative variables values did not allow to directly compare a factor contribution to the probability of the study outcome occurred with the native factor variability per unit. To overcome this limitation, the procedure of predictor standardization (z-transformation) was applied:

$$\text{Standardized predictor value} = \frac{X_i - \overline{X}}{SD},$$

where X_i – observed predictor value, $\overline{X}$– mean predictor value, *SD* – standard deviation.

Thus, all quantitative predictors were expressed in the same units: units of their variability (standard deviations). At this stage the forced predictors inclusion model was used.

The first outcome of interest was severe hypocalcemia on the second or third day after PTE. Nonspecific risk factors impact was assessed, see Table 3.16. At the same time, only the age at the time of PTE appeared to be a significant risk factor - the older a patient was, the lower hypocalcemia risk was observed.

Table 3.16. Multivariate analysis (logistic regression) of nonspecific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=16.9, *df*=3, p=0.001, R_N^2=0.041. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	0.959	0.652; 1.41	0.83
Age, SD	0.966	0.95; 0.983	<0.0001
RRT duration, SD	0.999	0.996; 1.002	0.392
Constant	20.139		<0.001

As could be seen from the Table 3.16, the only significant risk factor was the age at the time of PTE.

The second or third day hypocalcemia as well as the CKD-MBD laboratory parameters risk factors estimates are presented in Tables 3.17 and Table 3.18. The pre-PTE PTH level appeared to be another significant risk factor in addition to the age at PTE in the model with no alkaline phosphatase level included - the higher the PTH level, the higher the second or third day hypocalcemia risk (Table 3.17). At the same time, in the model with the alkaline phosphatase level included, the pre-PTE alkaline phosphatase and ionized calcium levels remained the significant risk factors. With this, the strongest risk factor significantly increasing the hypocalcemia risk was the alkaline phosphatase level (Table 3.18).

Table 3.17. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=58, *df*=4, p<0.001, R_N^2=0.139. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	0.879	0.588; 1.312	0.527
Age, SD	0.704	0.571; 0.867	0.001
Ca^{2+} preoperatively, SD	1	1; 1	0.859

PTH preoperatively, SD	2.458	1.786; 3.383	<0.001
Constant	4.249		<0.001

Table 3.18. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=59.3, *df*=5, p<0.001, R_N^2=0.429. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	1.819	0.765; 4.328	0.176
Age, SD	0.928	0.587; 1.468	0.75
Ca^{2+} preoperatively, SD	0.376	0.215; 0.658	0.001
PTH preoperatively, SD	1.82	0.673; 4.919	0.238
Alkaline phosphatase preoperatively, SD	30.856	3.886; 244.998	0.001
Constant	13.47		<0.001

When assessing the CKD-MBD laboratory parameters relationships taking into account the pre-PTE β-CrossLaps level, the significant risk factors were serum ionized calcium and PTH levels, see Table 3.19. The model with the alkaline phosphatase level included resulted in the pre-PTE alkaline phosphatase and ionized calcium levels remained significant risk factors, but not the PTH level, see Table 3.20.

Table 3.19. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=38.153, *df*=3, p<0.001, R_N^2=0.352. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, SD	0.442	0.258; 0.758	0.003
PTH preoperatively, SD	8.246	2.566; 26.493	<0.001

β-CrossLaps, SD	1.142	0.716; 1.821	0.578
Constant	13.467		<0.001

Table 3.20. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=56.596, *df*=4, p<0.0001, R_N^2=0.521. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, SD	0.294	0.133; 0.653	0.003
PTH preoperatively, SD	2.729	0.681; 10.934	0.156
Alkaline phosphatase preoperatively, SD	99.653	4.026; 2466.7	0.005
β-CrossLaps, SD	1.023	0.56; 1.87	0.941
Constant	58.901		<0.001

The second outcome of interest was severe hypocalcemia throughout all four days of early postoperative period. Of the nonspecific risk factors, the only factor provided the event was also the age at the time of PTE (Table 3.21), while the pre-PTE PTH level was the only one of the specific factors (Table 3.22).

Table 3.21. Multivariate analysis (logistic regression) of nonspecific risk factors and the long-persistent severe hypocalcemia in early post-PTE period relationship. χ^2=12.157 *df*=3, p=0.007, R_N^2=0.062. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	1.002	0.601; 1.67	0.993
Age, SD	0.641	0.495; 0.831	0.001
RRT duration, SD	1.019	0.789; 1.315	0.887
Constant	1.207		0.285

Table 3.22. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the long-persistent severe hypocalcemia in early post-PTE period relationship. χ^2=27.96, *df*=4, p<0.001, R_N^2=0.144. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	1.267	0.735; 2.184	0.394
Age, SD	0.625	0.475; 0.821	<0.001
Ca^{2+} preoperatively, SD	1	1; 1	0.737
PTH preoperatively, SD	1.767	1.276; 2.446	<0.001
Constant	0.984		0.933

However, in the model with the alkaline phosphatase level included, the pre-PTE alkaline phosphatase and ionized calcium levels remained the significant risk factors of the long-persistent severe hypocalcemia, see Table 3.23.

Table 3.23. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the long-persistent severe hypocalcemia in early post-PTE period relationship. χ^2=48.49, *df*=5, p<0.001, R_N^2=0.608. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	3.072	0.799; 11.819	0.103
Age, SD	0.817	0.388; 1.721	0.596
Ca^{2+} preoperatively, SD	0.358	0.161; 0.792	0.011
PTH preoperatively, SD	0.67	0.186; 2.415	0.541
Alkaline phosphatase preoperatively, SD	10.268	2.54; 41.504	0.001
Constant	0.48		0.129

The third outcome of interest was the prolonged hospitalization (for more than 7 days). The model for nonspecific risk factors analysis not statistically significant ($\chi2$=6.145 *df*=3, p=0.105, R_N^2=0.012), and the analyzed predictors (gender, age at PTE and RRT duration) had no statistically significant relationship with the prolonged hospitalization risk.

Despite the formal statistical significance shown, the model for the more than 7 days hospitalization and CKD-MBD laboratory parameters relationship was of poor quality and described only 3% of the dependent variable variance, see Table 3.24.

Table 3.24. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the long-persistent severe hypocalcemia in early post-PTE period relationship. χ^2=14.273, *df*=4, p=0.006, R_N^2=0.03. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	0.801	0.582; 1.102	0.173
Age, SD	0.944	0.804; 1.109	0.486
Ca^{2+} preoperatively, SD	1	1; 1	0.588
PTH preoperatively, SD	1.311	1.101; 1.561	0.002
Constant	0.988		0.912

The model with the alkaline phosphatase level included in the regression equation was statistically nonsignificant: χ^2=10.835, *df*=5, p=0.055, R_N^2=0.079.

Since the statistically significant correlation of the β-CrossLaps and hospitalization for more than 7 days had been identified in the univariate analysis described above, this factor was included in the multivariate analysis as well. Significant risk factors appeared to be the pre-PTE PTH and β-CrossLaps levels (Table 3.25). However, with the inclusion of the pre-PTE alkaline phosphatase level into the model, the significant risk factors were

again the pre-PTE alkaline phosphatase and PTH levels, but not the β-CrossLaps level (Table 3.26).

Table 3.25. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the hospitalization for more than 7 days relationship. χ^2=17.27, *df*=3, p=0.001, R_N^2=0.152. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, SD	0.813	0.584; 1.132	0.221
PTH preoperatively, SD	2.074	1.142; 3.766	0.017
β-CrossLaps, SD	1.692	1.111; 2.576	0.014
Constant	1.631		0.019

Table 3.26. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the hospitalization for more than 7 days relationship. χ^2=17.146, *df*=5, p=0.002, R_N^2=0.163. The quantitative predictors standardized values were included in the model.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, SD	0.925	0.654; 1.309	0.66
PTH preoperatively, SD	2.428	1.165; 5.103	0.018
β-CrossLaps, SD	1.053	0.705; 1.573	0.802
Alkaline phosphatase preoperatively, SD	1.698	1.071; 2.692	0.024
Constant	0.852		0.009

The ability to predict the severe hypocalcemia risk in early postoperative period is an important issue. To investigate this the logistic regression was applied with the severe hypocalcemia risk (serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L) as the dependent variable and the age at PTE, gender, RRT duration, pre-PTE ionized calcium level, pre-PTE PTH level, pre-PTE alkaline phosphatase level and pre-PTE β-CrossLaps level as the predictors. All predictors were included into the model sequentially. The significance

of the predictor inclusion during the next iteration was determined based on the models likelihood functions ratio. All quantitative predictors were included in the model natively.

In the final model, the significant risk factors for severe hypocalcemia on the second or third post-PTE day were pre-PTE ionized calcium and PTH levels, see Table 3.27.

Table 3.27. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=38.576, *df*=2, p<0.001, R_N^2=0.356.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	0.002	0.000034; 0.113	0.003
PTH preoperatively, pmol/L	1.025	1.011; 1.038	<0.001
Constant	607.306		0.017

Based on the ROC analysis, an optimal cut-off point of the dependent variable (the second or third post-PTE day severe hypocalcemia risk) was determined. The area under the ROC curve was 0.717 [95%CI 0.679; 0.752], p<0.0001. The optimal cut-off point providing the best discriminatory power of the model, was >0.8816, which corresponded to a Youden's index of 0.3431 [95%CI 0.2551; 0.4073]. The risk of a severe hypocalcemia on the second or third postoperative day increased significantly with its estimated probability greater than the cut-off: RR=1.391 [95%CI 1.269; 1.538], OR=4.338 [95%CI 2.832; 6.563], p<0.0001.

In the final model with alkaline phosphatase included (as a risk factor with the greater contribution as was showed above), pre-PTE alkaline phosphatase and ionized calcium levels, but not PTH level, remained significant risk factors, see Table 3.28.

Table 3.28. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and the second or third post-PTE day severe hypocalcemia relationship. χ^2=51.43, *df*=2, p<0.001, R_N^2=0.484.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	0.000173	0.000001; 0.026	0.001
(Alkaline phosphatase)ln, U/L	8.534	3.0.17; 24.14	<0.001
Constant	2.951		0.764

Based on the ROC analysis, an optimal cut-off point of the dependent variable (the second or third post-PTE day severe hypocalcemia risk) was determined. The area under the ROC curve was 0.852 [95%CI 0.791; 0.901], p<0.0001. The optimal cut-off point providing the best discriminatory power of the model, was >0.7736, which corresponded to a Youden's index of 0.611 [95%CI 0.4519; 0.7013]. The risk of the second or third day severe hypocalcemia increased significantly with its estimated probability greater than the cut-off: RR=1.954 [95%CI 1.578; 2.535], OR=20.27 [95%CI 7.31; 49.7], p<0.0001.

The ability to predict the risk of long-persistent severe hypocalcemia (throughout all four days) in early postoperative period was also assessed. The suspected risk factors were again the age at PTE, gender, RRT duration, pre-PTE ionized calcium level, pre-PTE PTH level, pre-PTE alkaline phosphatase level and pre-PTE β-CrossLaps level. All predictors were included into the model sequentially. The significance of the predictor inclusion during the next iteration was determined based on the models likelihood functions ratio. All quantitative predictors were included in the model natively.

In the final model, the significant risk factors for long-persistent severe hypocalcemia were pre-PTE ionized calcium and PTH levels, see Table 3.29.

Table 3.29. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and severe hypocalcemia throughout all four post-PTE days relationship. χ^2=27.01, *df*=3, p<0.001, R_N^2=0.423.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Gender men/women	4.044	1.112; 14.716	0.034
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	0.001	0.000006; 0.148	0.007

PTH preoperatively, pmol/L	1.018	1.005; 1.031	0.005
Constant	226.3		0.111

Based on the ROC analysis, an optimal cut-off point of the dependent variable (post-PTE long-persistent severe hypocalcemia risk) was determined. The area under the ROC curve was 0.716 [95%CI 0.655; 0.772], p<0.0001. The optimal cut-off point providing the best discriminatory power of the model, was >0.6236, which corresponded to a Youden's index of 0.3817 [95%CI 0.2626; 0.4725]. The risk of a long-persistent severe hypocalcemia increased significantly with its estimated probability greater than the cut-off: RR=2.021 [95%CI 1.589; 2.618], OR=5.05 [95%CI 2.883; 8.616], p<0.0001.

In the final model with alkaline phosphatase included, pre-PTE alkaline phosphatase and ionized calcium levels, but not PTH level, remained significant risk factors, see Table 3.30.

Table 3.30. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and severe hypocalcemia throughout all four post-PTE days relationship. χ^2=39.054, *df*=2, p<0.001, R_N^2=0.598.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	0.003	0.00001; 0.854	0.003
(Alkaline phosphatase)ln, U/L	8.68	2.99; 25.21	<0.001
Constant	0.007		0.28

Based on the ROC analysis, an optimal cut-off point of the dependent variable (post-PTE long-persistent severe hypocalcemia risk) was determined. The area under the ROC curve was 0.903 [95%CI 0.817; 0.958], p<0.0001. The optimal cut-off point providing the best discriminatory power of the model, was >0.41995, which corresponded to a Youden's index of 0.7197 [95%CI 0.4986; 0.8258]. The risk of a long-persistent severe hypocalcemia increased significantly with its estimated probability greater than the cut-off: RR=6.067 [95%CI 2.914; 13.94], OR=39 [95%CI 11.27; 142.5], p<0.0001.

The inpatient period of more than 7 days long was third outcome of interest, which probability has been assessed.

The ability to predict the risk of hospitalization of more than 7 days long was also determined. The suspected risk factors were again the age at PTE, gender, RRT duration, pre-PTE ionized calcium level, pre-PTE PTH level, pre-PTE alkaline phosphatase level and pre-PTE β-CrossLaps level. All predictors were included into the model sequentially. The significance of the predictor inclusion during the next iteration was determined based on the models likelihood functions ratio. All quantitative predictors were included in the model natively.

Since pre-PTE PTH and β-CrossLaps levels remained the significant risk factors regardless of inclusion or exclusion alkaline phosphatase level in the model, the result of a single final model are provided, see Table 3.31.

Table 3.31. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and hospitalization for more than 7 days relationship. χ^2=15.493, *df*=2, p<0.001, R_N^2=0.138.

Factoe	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
PTH preoperatively, pmol/L	1.009	1.003; 1.016	0.007
β-CrossLaps, ng/mL	1.24	1.039; 1.48	0.017
Constant	0.136		0.001

Based on the ROC analysis, an optimal cut-off point of the dependent variable (hospitalization for more than 7 days risk) was determined. The area under the ROC curve was 0.692 [95%CI 0.607; 0.768], p<0.0001. The optimal cut-off point providing the best discriminatory power of the model, was >0.6163, which corresponded to a Youden's index of 0.3547 [95%CI 0.1964; 0.4602]. The risk of a hospitalization for more than 7 days long increased significantly with its estimated probability greater than the cut-off:: RR=1.833 [95%CI 1.363; 2.509], OR=4.176 [95%CI 2.068; 8.698], p<0.0001.

3.5. Late postoperative period hypocalcemia risk factors

As was described in the Section 3.2 above, hypocalcemia is tend to persist for a long time after a PTE, based on serum total calcium levels, with the proportion of patients with hypocalcemia consistently decreasing during the first year after the surgery, which reflects gradual bone tissue remineralization and the hungry bone syndrome compensation. Total calcium levels are naturally expected to normalize by the first post-PTE year in most patients. Therefore, an end point defined as hypocalcemia 12 months after PTE (i.e. serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L) was chosen for the study.

Hypocalcemia observed 12 months after the surgery increased significantly the risk of sporadic hypocalcemia in late postoperative period: RR=3.214 [95%CI 2.19; 4.817], OR=6.032 [95%CI 3.455; 10.62], p<0.0001. However, the risk of long-persistent hypocalcemia (2-5 years later) was not statistically significantly associated with hypocalcemia one year after PTE: RR=0.812 [95%CI 0.3604; 1.89], OR=0.7537 [95%CI 0.2484; 2.31], p=0.7672.

None of the statistically significant effects on the 12 month post-PTE hypocalcemia risk were either sex-related (men/women: RR=1.176 [95%CI 0.9427; 1.473], OR=1.431 [95%CI 0.8716; 2.296], p=0.1718), or RRT modality-related (hemodialysis/peritoneal dialysis: RR=1.236 [95%CI 0.7345; 2.928], OR=1.524 [95%CI 0.4451; 5055], p=0.7357), or previous successful kidney allotransplantation-related (transplantation/no transplantation: RR=0.9186 [95%CI 0.5967; 1.253], OR=0.8235 [95%CI 0.3705; 1.929], p=0.6766), or pre-PTE cinacalcet administration-related (patients taking cinacalcet/patients not taking cinacalcet: RR=1.029 [95%CI 0.8129; 1.286], OR=1.07 [95%CI 0.6258; 1.851], p=0.8899), or post-PTE intravenous calcium gluconate administration-related (intravenous calcium gluconate administered/intravenous calcium gluconate administered: RR=1.172 [95%CI 0.9411; 1.467], OR=1.404 [95%CI 0.8893; 2.231], p=0.1892), as well as intervention type-related (total PTE/subtotal PTE: RR=1.15 [95%CI 0.901; 1.504], OR=1.343 [95%CI 0.7845; 2.226], p=0.2869).

Hypocalcemia in the postoperative period earlier stages may be a predisposing factor for a hypocalcemia one year after PTE. However, such a relationship with early

postoperative period was not identified. For instance, hypocalcemia one year post-PTE was not associated with either the second or third day post-PTE severe hypocalcemia (RR=1.273 [95%CI 0.9678; 1.747], OR=1.658 [95%CI 0.9363; 2.983], p=0.103), or severe hypocalcemia throughout all four days after PTE (RR=1.043 [95%CI 0.7322; 1.503], OR=1.105 [95%CI 0.4763; 2.566], p=0.8328).

However, the risk of hypocalcemia one year after PTE increased significantly in case of the event reported three months post-PTE based on serum total calcium level: RR=1.528 [95%CI 1.152; 2.097], OR=2.401 [95%CI 1.337; 4.253], p=0.0027. With hypocalcemia persisted for both three and six months as well as for all three, six, and nine months after PTE, the risk of one year post-PTE persistence also increased significantly: RR=1.492 [95%CI 1.156; 1.948], OR=2.405 [95%CI 1.364; 4.189], p=0.0031 and RR=1.708 [95%CI 1.331; 2.189], OR=3.571 [95%CI 1.894; 6.603], p<0.0001, respectively. If hypocalcemia occurred sporadically one year after the discharge (three, six, or nine months post-PTE), the risk of hypocalcemia one year after PTE was also statistically significantly increased: RR=2.586 [95%DI 1.386; 5.471], OR=4.73; [95%DI 1.911; 11.82], p=0.0008.

In contrast to early postoperative period, any nonspecific risk factor for the hypocalcemia one year after PTE was not identified, see Table 3.32.

Table 3.32. Quantitative variables preoperatively in patients with and without severe hypocalcemia one year after PTE. Median, the first and the third quartiles are provided.

Variable	Hypocalcemia (N=150)	No hypocalcemia (N=132)	p-value
Age, years	50 [41; 58]	50 [42; 56.75]	0.9974
Age at RRT initiation, years	42 [33.25; 51]	42 [32; 50]	0.9423

RRT total duration, months	73 [46.5; 125]	89 [48; 134]	0.3194
Dialysis treatment duration, months	73.5 [48.25; 125]	89 [48.75; 134]	0.3158

Of all specific risk factors pre-PTE serum ionized calcium and alkaline phosphatase levels as well as post-PTE serum ionized calcium levels were the significant ones, see Table 3.33.

Table 3.33. One year post-PTE hypocalcemia and pre- and postoperative CKD-MBD laboratory parameters correlations. Median, the first and the third quartiles are provided.

Parameter	Hypocalcemia (N=150)	No hypocalcemia (N=132)	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	1.18 [1.1; 1.28]	1.23 [1.14; 1.3]	0.0373
Ca total preoperatively, mmol/L	2.39 [2.26; 2.56]	2.47 [2.28; 2.58]	0.0885
Phosphates preoperatively, mmol/L	2 [1.63; 2.26]	1.98 [1.62; 2.26]	0.8110
PTH preoperatively, pmol/L	138.1 [95.05; 220.2]	136 [100; 188.4]	0.5456
Alkaline phosphatase preoperatively, U/L	284 [147.1; 634]	166 [105.4; 257.4]	0.0141
β-CrossLaps, ng/mL	5.18 [3.28; 5.93]	4.53 [3.71; 5.83]	0.6872
Ca^{2+} postoperatively, mmol/L	0.79 [0.66; 0.95]	0.85 [0.72; 1.03]	0.0092
Δ Ca^{2+}, mmol/L	0.39 [0.22; 0.52]	0.37 [0.19; 0.5]	0.4161
Δ PTH, pmol/L	136.9 [85.8; 208;3]	130.1 [89.83; 173.2]	0.3449

To determine quantitative risk factors optimal cut-off points the ROC analysis was performed, see Figure 3.26.

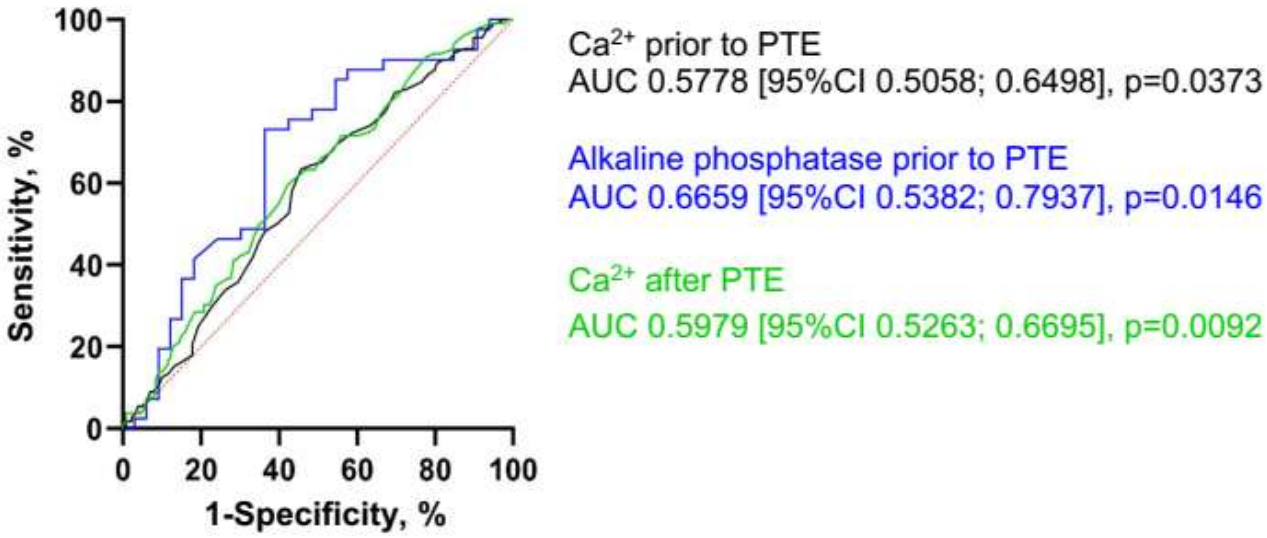

Figure 3.26. Preoperative serum ionized calcium and alkaline phosphatase levels as well as postoperative serum ionized calcium level diagnostic ability to identify hypocalcemia one year after PTE. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI are provided. The red dotted line corresponds to AUC=0.5.

The particular estimates obtained are presented in Table 3.34.

Table 3.34. Pre- and postoperative quantitative parameters diagnostic ability. The optimal cut-off points, sensitivity, specificity, risk ratio, odds ratio and 95%CI are provided.

Parameter	Cut-off point	Se [95%CI]	Sp [95%CI]	RR [95%CI]	OR [95%CI]	p-value
Ca^{2+} preoperatively, mmol/L	≤1.19 [≤1.11; ≤1.31]	0.5469 [0.4605; 0.6305]	0.6339 [0.5417; 0.7173]	1.403 [1.107; 1.788]	2.090 [1.249; 3.449]	0.0064

Alkaline phosphatase, U/L	>216 [>138.6; >588.4]	0.6364 [0.4662; 0.7781]	0.7317 [0.5807; 0.8431]	2.297 [1.366; 4.005]	4.773 [1.829; 12.46]	0.0021
Ca^{2+} postoperatively, mmol/L	≤0.81 [≤0.64; ≤1.02]	0.5769 [0.4910; 0.6584]	0.5963 [0.5025; 0.6836]	1.375 [1.088; 1.756]	2.014 [1.205; 3.314]	0.0094

All quantitative parameters provided in the Table 3.34, had statistically significant correlation with the one year post-PTE hypocalcemia risk. The Youden's index maximum for pre-PTE ionized calcium level was 0.1772 [95%CI 0.07323; 0.2791], for pre-PTE alkaline phosphatase level was 0.3681 [95%CI 0.1737; 0.5322] and for post-PTE ionized calcium level was 0.1733 [95%CI 0.07664; 0.2617].

In addition to the estimates provided in the Table 3.34, the predictive value for the quantitative parameters of greater and less than the cut-off point was assessed. The PPV for pre-PTE ionized calcium level was 0.6306 [95%CI 0.5379; 0.7146], the NPV was 0.5504 [95%CI 0.4643; 0.6335]; the PPV for pre-PTE alkaline phosphatase level was 0.6563 [95%CI 0.4831; 0.7959], the NPV was 0.7143 [95%CI 0.5643; 0.8283]; the PPV for post-PTE ionized calcium level was 0.6303 [95%CI 0.5407; 0.7116], the NPV was 0.5417 [95%CI 0.4526; 0.6281].

In order to assess the most contributive risk factors of hypocalcemia one year after PTE the multivariate analysis was performed. The suspected risk factors were again the age at PTE, gender, RRT duration, pre-PTE ionized calcium level, pre-PTE PTH level, pre-PTE alkaline phosphatase level, hospitalization of more than 7 days long (as a binary categorical predictor), as well as minimal serum ionized calcium level and intravenous calcium gluconate administration (as a binary categorical predictor) in early postoperative period. The significance of the predictor inclusion during the next iteration was determined based on the models likelihood functions ratio. All quantitative predictors were included in the model natively.

In the final model, the only significant risk factor for a hypocalcemia one year after PTE was the minimal serum ionized calcium level in early postoperative period, see Table 3.35.

Table 3.35. Multivariate analysis (logistic regression) of specific risk factors and hypocalcemia one year after PTE. χ^2=8.87, *df*=1, p=0.003, R_N^2=0.159.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI	p-value
Minimal Ca^{2+} early postoperatively, mmol/L	0.022	0.001; 0.356	0.007
Constant	19.141		0.013

Based on the ROC analysis, an optimal cut-off point of the dependent variable (one year post-PTE hypocalcemia risk) was determined. The area under the ROC curve was 0.598 [95%CI 0.533; 0.661], p=0.0075. The optimal cut-off point providing the best discriminatory power of the model, was >0.4538, which corresponded to a Youden's index of 0.1733 [95%CI 0.0638; 0.2492]. The risk of a hypocalcemia one year after PTE increased significantly with its estimated probability greater than the cut-off: RR=1.375 [95%CI 1.088; 1.756], OR=2.014 [95%CI 1.205; 3.314], p=0.0094.

Clinical observation 1

Patient P., born in 1994, admitted for routine PTE for severe SHPT in November 2018. Anamnesis: urinary system malformation, repeated reconstructive surgeries, resulted in CKD stage 5C, RRT with hemodialysis initiated in 2009. Preoperatively at baseline: PTH - 186 pmol/L, Ca total - 2.2 mmol/L, Ca^{2+} - 1.31 mmol/L, phosphates - 1.12 mmol/L, alkaline phosphatase - 812 U/L. Contrasted CT scanning of the neck visualized four typically located parathyroid glands of up to 1-1.2 cm diameter. According to the X-ray data, the ribs deformation areas (brown tumors) were identified. Subtotal PTE was performed with the left upper parathyroid gland part preservation. The early postoperative period was complicated by a hematoma in the first few hours after

PTE, the hematoma was dissected and drained. Immediately after PTE, a right subclavian catheter was installed to the patient and calcium gluconate intravenous infusion of 5 ml/h was initiated. According to the first post-PTE day laboratory data, decreases in PTH level to 15.5 mmol/L and ionized calcium level to 1.01 mmol/L were observed. Despite hypocalcemia was subcompensated by oral and intravenous calcium treatment, the patient experienced symmetrical painful tonic-clonic seizures of the lower extremities by the end of the first post-surgery day, after which she complained of acute pain and deformation in the right thigh middle third. X-ray data: a fracture in the middle third of the right femur with the fragments disposition, signs of bones hyperparathyroid osteodystrophy with the brown tumors in the right femur (Figure 3.27). The fracture was repositioned manually and a plaster splint was applied. The patient was discharged on the 16th day after the surgery with recommendations of further calcium and active vitamin D agents intake. At the discharge: PTH - 11.2 pmol/L, Ca^{2+} - 1.02 mmol/L.

Figure 3.27. Patient P., 27 y.o., right thigh radiography. The right femur fracture with fragments disposition is observed along with pronounced hyperparathyroid bone remodeling.

Clinical observation 2.

Patient M., born in 1976, with anamnesis of urinary system congenital abnormality malformation (bilateral vesicoureteral reflux) resulted in CKD stage 5C by 2016, RRT with hemodialysis planned and initiated on 13 Feb 2016. Secondary hyperparathyroidism occurred at CKD predialysis stage (osteoblastoclastoma in 2014), iPTH of March 2016 - 149 pmol/L, parathyroid glands of more than 1 cm diameter were visualized with ultrasound. According to CT signs of hyperparathyroid osteodystrophy, multiple brown tumors in the bones were identified. Total PTE with the right upper parathyroid gland

part auto-transplantation into the brachial muscle on the right was performed 22 Nov 2016, ipsilateral lymph dissection on the left and thymus horn resection on the left were performed. Persistent SHPT was observed postoperatively (PTH level of 64 - 121 pmol/L). The reason for persistence was revealed by the parathyroid glands scintigraphy - accessory parathyroid gland adenoma of 1.4 x 1.0 x 1.9 cm size on the left was identified. Repeated surgery was performed 25 Apr 2017 for a selective PTE. Preoperatively: PTH - 150.6 mmol/L, Ca total - 2.25 mmol/L, Ca^{2+} - 1.04 mmol/L, nonorganic phosphate - 2.55 mmol/L. In early postoperative period, maximum PTH level decrease of 3.9 pmol/L on day 1, maximum ionized calcium level decrease of 0.87 mmol/L on day 1, of 0.75 mmol/L on day 2 and of 0.71 mmol/L on day 3 after PTE were observed. Subsequently, the patient was discharged with recommendations for alfacalcidol 1 mcg/day orally, calcium D3 Nicomed 8 tab/day orally. Despite the treatment assigned, severe hypocalcemia (Ca^{2+} level of 0.57 mmol/L) persisted on the 10th day post-surgery, the patient complained about pronounced muscle weakness, numbness of the hands and feet. Since the dose of oral calcium could not be further increased (due to the stool disorders), intravenous calcium gluconate of 30-50 ml per administration was added to therapy after hemodialysis session and on interdialysis days. With this treatment the complaints were eliminated, although laboratory hypocalcemia persisted for a long time - only two years later serum total calcium level normalization was first noted, nevertheless, a hypocalcemia tendency was further maintained (Table.3.36). Of note, at the same time the PTH level did not change.

Thus, a patient with baseline severe SHPT, severe osteodystrophy, had developed severe hypocalcemia in the early and late postoperative period after PTE, which significantly reduced the patient's quality of life - he need to visit a dialysis center daily for calcium gluconate intravenous infusions for a year after the surgery.

Table 3.36. Patient M., laboratory parameters changes in late postoperative period after PTE.

Time after	Ca total, mmol/L	Ca^{2+}, mmol/L	Nonorganic	PTH, pmol/L

PTE			phosphate, mmol/L	
1 month	1.33	0.77	1.66	6.3
3 months	1.52	0.7	1.47	
6 months	1.57	0.72	2	8.6
1 year	1.97	0.88	2.8	8.9
2 years	2.12	0.9	2.49	5.5
3 years	2.0	0.93	2.65	7.8
4 years	2.06		1.86	8.2

RESUME

The global burden of chronic kidney disease progressively increases: CKD is predicted to be the fifth leading cause of years of life lost by 2040 [170]. Supporting this, the number of end-stage CKD patients in need of renal replacement therapy is also growing. According to the Renal Replacement Therapy Register of the Russian Dialysis Society, the number of patients receiving renal replacement therapy of any modality in Russia at the beginning of 2019 comprised 54953 people [1].

Secondary hyperparathyroidism is one of the most common conditions complicating the course of CKD. According to the DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), the largest observational study analyzed data from more than 35,000 CKD patients in the vast majority of countries worldwide, the number of patients with elevated PTH level has been steadily increasing since 1996 [157]. Particularly, every third patient in the Russian Federation receiving RRT had a PTH level above 600 pg/mL in 2016 according to DOPPS data [16]. SHPT prevalence differs depending on the geographical region (from 11.5% of patients in dialysis centers in Japan to 54.2% of patients in Canada have a PTH level of more than 300 pg/mL) due to specificities in the disease management local practices, as well as the treatment availability [61]. In order to identify bone mineral disorders prevalence in dialysis patients of the Northwestern region of Russia, we have previously conducted the continuous screening, covered 1,594 patients from 19 dialysis centers [5]. The study confirmed high SHPT prevalence: 60% of patients had the PTH level of more than 300 pg/mL, and 29% had the PTH level of more than 600 pg/mL.

SHPT complications include bone structure abnormalities, soft tissues and vascular calcifications, leading to an increased risk of all-cause mortality compared to the general population [21, 112, 156]. In addition, a number of SHPT symptoms, such as itching, bone pain or restless legs syndrome, could significantly reduce the dialysis patients' quality of life.

Current medical SHPT treatment provides effective options for the complications prevention if used in time. However, in a case of severe, therapy-resistant SHPT, a surgical intervention - parathyroidectomy – is the only method of correction [91]. The

need in SHPT surgical treatment remains stable over the past years, comprising 5.5 per 1000 RRT patients [83]. A PTE performed was proven to reduce all-cause and cardiovascular mortality, cardiovascular morbidity and the risk of pathological fractures as well as to provide a number of several other positive effects (serum phosphate levels decrease, erythropoietin-resistant anemia course mitigation, patients' nutritional status as well as quality of life improvement) [2, 11, 126, 160]. PTE is generally safe, provided that the intervention is performed by a specialist experienced in thyroid and parathyroid surgery: the risk of early postoperative complications is less than 5% [155].

The most common therapeutic complication in the post-PTE period is the hungry bone syndrome, manifested by rapid hypocalcemia of different severity. This is resulted from active bone remineralization due to removal of suppressive PHT effects: leading to the uncontrolled calcium and phosphate influx via the bone osteoblasts [74]. Most often, the severe hyperparathyroid osteodystrophy or high-turnover bone disease precedes the hungry bone syndrome development. Severe hypocalcemia clinical manifestations generally become evident with serum calcium level of less than 1.9 mmol/L and include paresthesia, muscle seizures up to tetany, respiratory disturbances due to laryngospasm (stridor) and cardiac arrhythmias. According to literature data, the hungry bone syndrome incidence in PTE patients due to SHPT varies widely, from 28% to 88% depending on the diagnosis criteria and sample selection rules [65, 87], with hypocalcemia persistent for weeks to months. Postoperative hypocalcemia is managed by oral and parenteral calcium agent prescriptions. The ability to predict preoperative severe hypocalcemia after PTE with some routine medical parameters is important for clinical practice. The results of existing studies investigated the risk factors for post-PTE hungry bone syndrome in RRT patients are often contradictory, which is due to the majority of the published papers included a relatively small number of observations (60-170 patients). There is no consensus on whether the patients age, renal replacement therapy modality and duration, performed surgery type or preoperative calcimimetics intake affect the hungry bone syndrome incidence [87, 159, 168, 171]. The majority of studies have shown the risk for severe hypocalcemia correlates with some laboratory parameters (preoperative PTH, total calcium and alkaline phosphatase levels), although these lose sense when are included in

multivariate models, i.e. these parameters could not be considered as hungry bone syndrome independent predictors [50, 97, 153, 159, 164, 171]. Evidences regarding the laboratory parameters cut-off values indicating reliably the increased severe hypocalcemia risk are also extremely contradictory.

Hypocalcemia persists in late postoperative period in a number of patients after PTE, thus requires constant calcium and active vitamin D intake, which, in turn, increases the risks of low-turnover (adynamic) bone disease as well as vascular calcification [143]. We are aware of only a single research work devoted to persistent hypocalcemia in late postoperative period in dialysis patients after PTE, still with the small observations number [46].

Thus, the existing gaps in the risk factors and disease predictors understanding for both early and late post-PTE period hypocalcemia in RRT patients grounded the conduct of this study.

The study was aimed to identify the most significant risk factors for the early and late postoperative period hypocalcemia in patients on program dialysis who underwent a parathyroidectomy for the secondary hyperparathyroidism. To achieve this, several certain tasks were solved consistently. Incidence of moderate and severe hypocalcemia as well as its duration early and late postoperatively were assessed at the first stage. The next step was to analyze the Potential factors contributing to the condition were analyzed at the next stage, and a method for predicting hypocalcemia risk in early post-PTE period based on the factors identified was developed.

The St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies Endocrine Surgery Department is a leading global center providing up to 350 surgeries in CKD 5D patients with secondary hyperparathyroidism of more than 6,000 surgeries performed here annually. The study was carried out at the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies Nephrology and Dialysis Department and Endocrine Surgery Department and summarizes 746 patients management results. The study protocol was approved by the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies local Biomedical Ethics Committee (protocol No. 06/20 of 18 June, 2020).

This retrospective observational study included 746 CKD stage 5D adult patients receiving program dialysis treatment, who underwent PTE for SHPT in 2011-2019 with reliable anamnesis and catamnesis available.

The study database was compiled with the Ekonbol-3" medical information system data and included the following: patients' demography, anamnesis morbi (RRT duration, previous renal auto-transplantation, CKD-MBD concomitant therapy), baseline laboratory CKD-MBD test results (PTH level, total and ionized calcium level, serum phosphate level, alkaline phosphatase and β-CrossLaps levels), inpatient period data (intervention type, hospitalization duration, laboratory parameters changes during the first four post-PTE days, calcium treatment administration). The data on PTE outcomes were supplemented with the local nephrology center and hemodialysis centers reports, as well as the discharge epicrisis in case of patients were treated in other hospitals or outpatient centers with the following: total calcium, PTH and phosphate levels in 3, 6, 9 and 12 months as well as in 2, 3, 4, 5-6 years post-surgery.

The main endpoints for early postoperative period were: severe hypocalcemia (defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L) on the second or third day after PTE, severe hypocalcemia throughout all four days after PTE, and inpatient period of more than 7 days long. As total calcium levels are generally normalized one year after PTE in most patients, this time point was of the most study interest in late postoperative period. The primary endpoint for late postoperative period was hypocalcemia (defined as serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L).

All patients enrolled in the study underwent total or subtotal parathyroidectomy. PTE indications in severe SHPT were determined based on continuous observation and comprehensive assessment of clinical and laboratory symptoms in accordance with current national clinical guidelines (Chronic kidney disease mineral bone disorders [117]). The particular intervention type (subtotal or total PTE with parathyroid gland fragment auto-grafted to the brachioradicalis muscle) was chosen by the operating surgeon on the individual basis. In many cases, the final decision was made intraoperatively, which is also in accordance with the above-mentioned clinical recommendations.

Laboratory examination in early postoperative period included serum PTH and ionized calcium levels determination daily on day 1-3 after the surgery, in some patients serum total calcium and nonorganic phosphate levels were also determined. Active vitamin D derivatives and calcium agents were administered in the postoperative period in accordance with local practice established in the Endocrine Surgery Department based on the national clinical guidelines [117]. Starting from the first postoperative day, all patients received orally alfacalcidol at a dose of 2 mcg/day, calcium carbonate at a dose containing 4 g/day of elemental calcium, further dose adjustment was determined by serum ionized calcium level dynamics. The 10% calcium gluconate solution in a volume of 20-40 ml was additionally bolus injected in case of hypocalcemia symptoms occurred. After the discharge, further treatment correction was carried out by the dialysis department attending nephrologist based on serum total and/or ionized calcium level monthly monitoring.

Median patients' age was 48 years [Q1-Q3: 39; 56; from 19 to 79]. Women predominated among the operated patients – 51.9%, and were older than men: median age of 51 years [Q1-Q3: 41; 58; from 19 to 79] versus 46 years in men [Q1-Q3: 37; 54; from 19 to 79], p=0.0002. According to the RRT modality data, 96.7% were treated with program HD, while 3.3% (22 of 676) were treated with program peritoneal dialysis. Median RRT total duration was 91 months [Q1-Q3: 50; 134.5; from 0 to 320]. With this, 11% of patients (65 of 591) had undergone previous kidney transplantation and returned to dialysis therapy. Median period from the dialysis therapy resumption to the first surgery for SHPT in these patients was 54.5 months [Q1-Q3: 23.25; 102; from 5 to 234]. With the intact the renal allograft functioning period exclusion, median dialysis therapy duration in the entire study subjects cohort comprised 86 months [Q1-Q3: 48; 131; from 0 to 290]. Median age at the RRT initiation was 40 years [Q1-Q3: 29; 49; from 8 to 77]. Median RRT total duration was 91 months [Q1-Q3: 50; 134.5; from 0 to 320], median dialysis therapy duration was 86 months [Q1-Q3: 48; 131; from 0 to 290], median age at the RRT initiation was 40 years [Q1-Q3: 29; 49; from 8 to 77].

High PTH (median of 131.7 pmol/L, [Q1-Q3: 95.93; 198.9; from 33.9 to 1093]) and serum phosphate levels (median of 2.01 mmol/L [Q1-Q3:1.66; 2.34; from 0.68 to

3.53]) were naturally observed in all patients at the preoperative stage; also preoperatively median serum total calcium level was 2.47 mmol /L [Q1-Q3: 2.32; 2.6; from 1.7 to 3.29], median serum ionized calcium level was 1.22 mmol/L [Q1-Q3: 1.14; 1.3; from 0.66 to 1.91], median alkaline phosphatase level was 187.6 U/L [K1-K3:124.2; 488.4; 42.1 to 3342], median β-CrossLaps level was 5 ng/mL [Q1-Q3: 3.49; 5.97; from 0.42 to 18].

The study primary objectives were to analyze severe hypocalcemia incidence, risk factors and persistence duration as post-PTE hungry bone syndrome manifestation. Severe hypocalcemia was defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L on day 1-4 after the surgery. The Figure 3.1 indicating total and ionized calcium levels changes in early postoperative period provides the evidence that hypocalcemia was observed in more than a half of the patients early after the surgery. Moreover, according to individual dynamics shown in the Figure by gray semitransparent lines, calcium level had not normalized in many cases. In some patients during the first four post-surgery days serum ionized calcium level decreased to 0.37-0.4 mmol/L and total calcium level decreased to 0.68-0.71 mmol/L despite the treatment measures taken.

Serum ionized calcium level during the first four days after PTE remained within the normal range in only 20% of patients. Severe hypocalcemia (serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L) on day 2 or 3 post-surgery was observed in 76.7% of patients. In total 92,7% of patients had hypocalcemia (serum ionized calcium level of less than 1.1 mmol/L or total calcium level of less than 2.1 mmol/L) at least once during the first four days post-surgery. With this, the Figure 3.2 demonstrates a gradual increase in the hypocalcemia event probability from the first to the fourth day of the postoperative period. For example, a low serum ionized calcium level was observed in 52% of patients on the first day, in 59% of patients on the second day, in 64% of patients on the third day, and in 67% of patients on the fourth day postoperatively. Hypocalcemia (determined per serum ionized calcium level) was observed in 10.2% of patients for one day only, in 8.6% of patients for two days, in 16.6% of patients for three days and, finally, in 44.6% of patients throughout all four days. Thus, the incidence of long-persistent hypocalcemia in early postoperative period was very high.

In persistent hypocalcemia the probability of ionized calcium levels normalization on the second post-surgery day was 4.2%, on the third day was 4.1%, on the fourth day was 6.5%. Thus, a wait-and-see approach regarding the calcium replacement therapy initiation obviously could not be a choice - the probability of spontaneous calcium levels normalization is extremely low, and hypocalcemia requires treatment throughout early postoperative period, if develops on the first day after PTE.

In late postoperative period (three month post-PTE and further) hypocalcemia incidence (serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L) was also high. Hypocalcemia was observed in 81.5% of patients, severe hypocalcemia (serum total calcium level of less than 1.9 mmol/L) was observed in 59.1% of patients. As shown in Figure 3.4, hypocalcemia incidence gradually decreased from 60.1% three months after PTE to 42.2% by the second year after PTE and remained relatively stable as 50.8%-47.8% thereon. Hypocalcemia occurred throughout the first year after PTE in 33.2% of patients, while severe hypocalcemia throughout the first year after PTE was observed in 13.7% of patients. In case of persistent hypocalcemia the probability of it was still in place in six months was 77.8%, in nine month – 77.7%, in twelve months – 79.2%. The probability of a severe hypocalcemia event 2, 3, 4, or 5 years after PTE in a single analysis in a randomly selected patient was 28.7%, and in 14.5% of patients hypocalcemia persisted throughout 5-6 years after PTE [125]. Thus, with the existing guidelines for the calcium-phosphate metabolism correction after PTE for SHPT, the probability of spontaneous serum calcium level normalization in late postoperative period is low, which promotes the need for additional therapeutic adjustments.

In the next study stage was focused on identifying risk factors for three following endpoints: hypocalcemia on the second or third day post-surgery, hypocalcemia throughout four days of early postoperative period and hospitalization for more than 7 days.

Of nonspecific risk factors the age at the time of PTE and the age at RRT initiation were the most significant (Table 3.1). Direct moderate correlation of these parameters with serum ionized calcium level postoperatively was observed (Figure 3.6). The age at the time of PTE of ≤42 years [95%CI ≤38; ≤50] and the age of RRT initiation of ≤49

years [95%CI ≤33; ≤57] resulted in increased risk of hypocalcemia in early postoperative period: RR=1.175 [95%CI 1.08; 1.273] ($p<0.0001$) and RR=1.232 [95%CI 1.097; 1.415] ($p=0.0008$), respectively. This may be due to the fact that younger patients generally have a relatively more intense bone turnover, previous studies demonstrated a similar correlations [54, 171]. However, no convincing correlation of the age and the hungry bone syndrome severity was shown in other studies, which, apparently, because of a relatively smaller sample size [50, 153, 159].

Hypocalcemia risk was not statistically significantly associated either with RRT total duration, or dialysis treatment duration, or gender, or RRT modality, as well as with previous successful kidney transplantation. The absence of a statistically significant correlation of dialysis treatment duration as well as RRT total duration with severe hypocalcemia risk is quite natural: based on SHPT pathogenesis, a much more significant factor is a severe disease persistence, which does not always correlate with RRT duration, for example, some patients may experience severe SHPT such as low-energy fractures or raptures/avulsion of large muscles tendons at the predialysis CKD stage. At the same time, patients with CKD mineral and bone disorders corresponding to adynamic bone disease are not prone to change this phenotype even with prolonged RRT duration.

Previous SHPT medical management, patient's compliance with antiparathyroid treatment and timely performed PTE are also of a great contribution. Thus, the lower calcium levels are not expected in patients receiving long-term RRT, and preventative increase in the elemental calcium load in the postoperative period are not suggested for them. The above-mentioned factors contribute obviously to the high-turnover bone disease development and persistence, while gender, RRT modality and previous kidney transplantation do not in any way prompt the conduction, thus lack associations with severe postoperative hypocalcemia.

The following preoperative laboratory mineral and bone disorder parameters were identified as significant risk factors: serum ionized and total calcium level, PTH level, alkaline phosphatase level; but not phosphate and β-CrossLaps levels (Table 3.2). Total calcium level of ≤2.53 mmol/L [95%CI ≤2.3; ≤2.67], ionized calcium level of ≤1.19 mmol/L [95%CI ≤1.16; ≤1.28], PTH level of >140.3 pmol/L [95%CI>132.8; >185.2] and

alkaline phosphatase level of >165.6 U/L [95%CI >114.3; >356] preoperatively increased the risk of hypolcacemia in early post-PTE period: RR=1.139 [95%CI 1.033; 1.271] (p=0.0123), RR=1.256 [95%CI 1.155; 1.368] (p<0.0001), RR=1.31 [95%CI 1.206; 1.430] (p<0.0001), RR=1.632 [95%CI 1.329; 2.097] (p<0.0001), respectively.

In patients with severe hypocalcemia after PTE, preoperative total and ionized calcium level was lower, which is deducted intuitively. Lower baseline total and ionized serum calcium level, on one hand, could formally be considered a severe hungry bone syndrome risk factor, which was confirmed in a number of publications [50, 153, 159, 164]. Preoperative hypercalcemia in this case serves on the contrary as a protective factor for the condition [87]. On the other hand, medians of these parameters (total and ionized calcium levels) were within normal ranges in both groups in our study. Thus, the decrease in pre-PTE total or ionized calcium level below the normal range was proved to significantly increase the risk of severe hypocalcemia in early postoperative period. However, such correlation lose its clinical importance with these parameters observed within normal ranges, despite the between group difference was statistically significant. This is also evidenced by the small median difference values and the small area under the ROC curve (Figure 3.19) [4].

One of the key severe post-PTE hypocalcemia risk factors is a severe course of SHPT, manifesting with such laboratory markers of high-turnover bone disease as high PTH and alkaline phosphatase levels. Preoperative high PTH level stimulates osteoblasts alkaline phosphatase synthesis, which explains the parameters close correlation observed in the study. The more pronounced are the baseline bone tissue abnormalities, the more intensive bone remineralization occurs after the suppressive PTH effects elimination as a result of the surgery, which leads to uncontrolled calcium and phosphate influx via the bone osteoblasts [74]. Thus, baseline osteodystrophy, which could be assessed indirectly with bone turn-over markers (i.e., PTH, alkaline phosphatase levels), determines the hungry bone syndrome severity in the postoperative period.

Similar results were obtained in a number of other studies [50, 97, 159, 171], however, some studies demonstrated a correlation of baseline alkaline phosphatase level and hypocalcemia severity [153, 164], while the others even showed its protective effect

[158]. Such controversies could be partly explained by diverse bone metabolism status in the enrolled populations, as well as by relatively small sample sizes.

In contrast to alkaline phosphatase level, which is a non-specific marker of bone formation, β-CrossLaps, or the collagen type I telopeptide C-terminal fragment, is a specific marker of bone resorption [29]. High-turnover bone disease is characterized by equally accelerated rate of both bone formation and resorption, thus no correlation of β-CrossLaps level with severe hypocalcemia risk observed in the study was an unexpected finding [4,122]. In addition, baseline β-CrossLaps level was weakly correlated with alkaline phosphatase level, and no correlation with preoperative PTH level was observed. This is, the most likely, due to the telopeptides retention in CKD, which are mainly renal excreted, in contrast to alkaline phosphatase [38].

Preoperatively 30.6% of patients received cinacalcet treatment. Despite cinacalcet prolonged intake decreased the bone turn-over according to the bone biopsy results [106], cinacalcet administration was not associated with the risk of hypocalcemia in early postoperative period (RR=1.047 [95%CI 0.9462; 1.146], p=0.3837) [123]. However, in severe SHPT cinacalcet suppressive effect diminishes naturally both on PTH level, and consequently on bone turn-over rate.

Significant postoperative risk factors for severe hypocalcemia were pre- and post-surgery ionized calcium and PTH level differences in absolute units, but not post-surgery PTH levels or the relative PTH level decrease during the surgery (% change from baseline). Pre and post-PTE ionized calcium levels difference of >0.31 mmol/L [95%CI >0.23; >0.43] and PTH levels difference of >111 pmol/L [95%CI >90.91; >136.1] statistically significantly increased hypocalcemia risk: RR=1.736 [95%CI 1.51; 2.034] ($p<0.0001$), RR=1.315 [95%CI 1.197; 1.459] ($p<0.0001$), respectively.

Thus, PTH decrease during the surgery is associated with the severe hypocalcemia, and pre- and post-surgery PTH level difference in absolute units, but not relative decrease, is of importance. In other words, the patients with post-PTE PTH decrease to extremely low levels are more likely to experience severe hypocalcemia compared to those with higher baseline PTH level. Thus, a recombinant PTH administration could be an approach

to prevent the complication in early postoperative period, which however, requires further investigation.

Serum ionized calcium decrease intensity after PTE (i.e., the baseline and postoperative levels difference) was moderately correlated with the PTH level decrease intensity, see Figure 3.11 (left). There was also a close correlation between ionized calcium levels difference and baseline PTH and alkaline phosphatase levels, but not with β-CrossLaps level (Figure 3.13), which could also be explained by its poor informatory value as a marker of bone resorption, taking into account retention in CKD.

The suggested association of hypocalcemia severity with total PTE with auto-transplantation as an intervention of choice was not confirmed in this study. The largest study, which also assessed the relationship of the hungry bone syndrome with the type of surgery performed, included 260 patients [84]. Subtotal PTE was shown to be associated with a more favorable postoperative period course in that study, however, hospitalization duration was considered by the authors as a surrogate indicator of the hungry bone syndrome severity, which implies some limitations. The type of surgery was not statistically significantly associated with the risk of hypocalcemia in our study: subtotal PTE/total PTE RR=1.047 [95%CI 0.9537; 1.14], p=0.3702 [6]. These results prove convincingly the surgeon's choice of a subtotal PTE type does not reduce the risk of severe postoperative hypocalcemia and should not be considered as the complication prevention measure.

Initially, starting from the first postoperative day, all patients received orally alfacalcidol at a dose of 2 mcg/day, calcium carbonate at a dose containing 4 g/day of elemental calcium, further dose adjustment was determined by serum ionized calcium level dynamics. Calcium gluconate 10% solution bolus administration in a volume of 20-40 ml was additionally required by 53.2% of patients for hypocalcemia symptoms relief. Calcium gluconate administration was positively correlated with hypocalcemia risk on the second or third post-PTE day (RR=1.193 [95%CI 1.094; 1.309], OR=2.135 [95%CI 1.465; 3.112], $p<0.0001$), which was generally expected: patients with hypocalcemia required more aggressive therapy.

In 44.6% of patients (N=145), hypocalcemia was observed throughout all four postoperative days despite all the measures performed. The risk factors for long-persistent hypocalcemia (throughout all four days) in early postoperative period, in general, were similar to those for hypocalcemia in early postoperative period as such, thus are not described in detail in this section.

The univariate analysis of risk factors for prolonged hospitalization (defined as longer than median duration) was also performed. Neither age at PTE, nor age at RRT initiation, nor gender, nor RRT modality, nor previous successful kidney transplantation, nor cinacalcet administration were significant risk factors for prolonged inpatient period.

Prolonged hospitalization significant risk factors were RRT total duration, dialysis treatment duration, pre-PTE phosphate, PTH, alkaline phosphatase and β-CrossLaps levels. It should be noted that pre and post-surgery serum phosphate levels difference was shown to be correlated with the need for intravenous calcium support by Kang et al. [78]. The increased phosphate level in this case also reflects obviously bone resorption intensification due to its hyperparathyroid remodeling.

RRT total duration of more than 43 months [95%CI >33; >148.38], dialysis treatment duration of more than 43 months [95%CI >33; >131], serum phosphate level of more than 1.91 mmol/L [95%CI >1.34; >1.96], PTH level of more than 152.4 pmol/L [95%CI >83.9; >194.7], alkaline phosphatase level of more than 231.8 U/L [95%CI >142.9; >605.1], and β-CrossLaps level of more than 3.9 ng/mL [95%CI >2.94; >5.66] statistically significantly increased the risk of hospitalization for more than seven days: RR=1.494 [95%CI 1.18; 1.935] (p=0.0005), RR=1.516 [95%CI 1.191; 1.977] (p=0.0004), RR=1.333 [95%CI 1.096; 1.637] (p=0.0039), RR=1.391 [95%CI 1.185; 1.63] (p<0.0001), RR=1.56 [95%CI 1.15; 2.124] (p=0.0062), RR=1.747 [95%CI 1.179; 2.774] (p=0.0054), respectively.

The same as for hypocalcemia on the second or third post-PTE day or long-persistent severe hypocalcemia in early postoperative period, significant risk factors in late postoperative period were the pre- and post-surgery ionized calcium levels and PTH levels differences, with the values of more than 0.48 mmol/L [95%CI > 0.44; >0.55] and more than 163.6 pmol/L [95%CI >89; >216.7], respectively, increasing the risk of

prolonged hospitalization: RR=1.805 [95%CI 1.549; 2.086] ($p<0.0001$), RR=1.546 [95%CI 1.314; 1.815] ($p<0.0001$), respectively. Calcium gluconate intravenous administration was positively correlated with hospitalization of more than seven days long (RR=1.795 [95%CI 1.508; 2.149], $p<0.0001$). For example, patients required administration of more than 10 g and 20 g of calcium in total had a significantly increased risk to be hospitalized for more than seven days: RR=3.88 [95%CI 2.507; 6.108], $p<0.0001$; RR=9.79 [95%CI 3.795; 25.74], $p<0.0001$, respectively.

Many factors affect synergistically the probability of the adverse events (specifically the study endpoints analyzed in early postoperative period: severe hypocalcemia on the second or third day after PTE, severe hypocalcemia throughout all four days of early postoperative period and prolonged hospitalization, i.e. more than 7 days). However, some of the factors have a significantly greater contribution to the combine effect than the others. Thus, the risk factors cumulative effect evaluation via a multivariate analysis is of interest.

The goal of the multivariate analysis first stage was not to predict the particular outcomes, but to compare the certain factors contribution to the probability the outcome occurred (which was measured OR - regression coefficients exponent). To overcome this limitation, the procedure of predictor standardization was applied. Thus, all quantitative predictors were expressed in the same units: units of their variability (standard deviations). At this stage the forced predictors inclusion model was used.

Of all non-specific risk factors, age at the time of surgery was a significant one increasing severe hypocalcemia probability on the second or third day after PTE, but not RRT duration or gender (Table 3.16). This once again confirms that young patients are most likely to develop hypocalcemia. At the same time, RRT duration is less important, since it is not directly related to SHPT duration and severity in a particular patient, nor does gender affect it. Probably, the gender investigation post-PTE hypocalcemia risk factor was conducted in accordance with primary hyperparathyroidism studies, where the gender is a canonical hungry bone syndrome predictor. However, it should be noted, the primary hyperparathyroidism population demography differs pronouncedly compared to that of SHPT patients: postmenopausal women are mainly susceptible to the disease.

The evidence of the age at PTE is an important risk factor for hypocalcemia in early postoperative period had been repeatedly received (which is consistent with Yang [171], Goldfarb [54] and Kritmetapak [87] data), therefore, the factor was included in all subsequent models. Gender as factor was also additionally included, since some researchers have noted its importance as a predictor [87, 171].

In the result of further analysis alkaline phosphatase level was shown to be one of the most important hypocalcemia risk factors. The age and pre-PTE PTH levels were significant risk factors according to the model included gender, age, ionized calcium and PTH levels (Table 3.17), however, with pre-PTE alkaline phosphatase level inclusion in the model, only pre-PTE ionized calcium and alkaline phosphatase levels remained the significant risk factors (Table 3.18). Thus, the inclusion of alkaline phosphatase level in the model negates the other risk factors contribution (age, pre-PTE serum PTH level), which indicates it as the most valuable predictor predisposing to severe hungry bone syndrome after the surgery [6].

At the same time, the other models demonstrated that β-CrossLaps level was not associated with severe hypocalcemia risk (Tables 3.19 and 3.20). As mentioned above, this is the most likely due to telopeptides retention in CKD. Indeed, according to the data presented in Table 2.1, preoperative β-CrossLaps level is homogenously high exceeding at least three-fold the upper limit of normal in the vast majority of patient cohort. This indirectly indicates that β-CrossLaps level is not a reliable marker of the bone turn-over rate in RRT patients [122].

Risk factors for long-persistent severe hypocalcemia (throughout the first four days postoperatively) differed as follows: the model with gender, age at PTE, pre-PTE serum ionized calcium level included resulted in the age at PTE and pre-PTE PTH level were significant risk factors, but not pre-PTE serum ionized calcium level (Table 3.22). With this, the model with alkaline phosphatase included as well resulted in pre-PTE ionized calcium and alkaline phosphatase levels remained the significant risk factors.

The multivariate analysis demonstrated that pre-PTE PTH level (Table 3.24), as well as β-CrossLaps level (Table 3.25) were statistically significantly associated with the risk of hospitalization for more than seven days. However, the model with pre-PTE

alkaline phosphatase included resulted in alkaline phosphatase and PTH levels remained the only significant risk factors (Table 3.26), the same as for described above outcomes of interest (i.e., severe hypocalcemia on the second or third day or throughout all four days postoperatively).

The ability to predict the risk for hypocalcemia in early postoperative period continues to be an important issue. To investigate this the logistic regression was applied with the hypocalcemia risk on the second or third day post-PTE (defined as serum ionized calcium level of less than 0.9 mmol/L) as the dependent variable and the age at PTE, gender, RRT duration, pre-PTE ionized calcium level, pre-PTE PTH level, pre-PTE alkaline phosphatase level and pre-PTE β-CrossLaps level as the predictors. All predictors were included into the model sequentially. The significance of the predictor inclusion during the next iteration was determined based on the models likelihood functions ratio. All quantitative predictors were included in the model natively.

In the final model, the significant risk factors for hypocalcemia on the second or third post-PTE day were pre-PTE ionized calcium and PTH levels (Table 3.27). In the final model with alkaline phosphatase included (as a risk factor with the greater contribution as was showed above), pre-PTE alkaline phosphatase and ionized calcium levels, but not PTH level, remained significant risk factors (Table 3.28). The ability to predict the risk of long-persistent hypocalcemia (throughout all four days) in early postoperative period was also assessed. In the final model, the significant risk factors for long-persistent hypocalcemia were gender, pre-PTE ionized calcium and PTH levels (Table 3.29). With this, pre-PTE alkaline phosphatase level (as well as pre-PTE ionized calcium level) remained the most significant risk factors (Table 3.30).

The ability to predict the risk of hospitalization of more than 7 days long was also determined. Regardless of inclusion or exclusion alkaline phosphatase level in the model, pre-PTE PTH and β-CrossLaps levels remained the significant risk factors (Table 3.31).

As was shown in the Section 3.2, Как мы показали в разделе 3.2, hypocalcemia is tend to persist for a long time after a PTE, based on serum total calcium levels, with the proportion of patients with hypocalcemia consistently decreasing during the first year after the surgery, which reflects gradual bone tissue remineralization and the hungry bone

syndrome compensation. Total calcium levels are naturally expected to normalize by the first post-PTE year in most patients. Therefore, the end point defined as hypocalcemia 12 months after PTE (i.e. serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L) was chosen for the study.

If hypocalcemia occurred sporadically one year after the discharge (three, six, or nine months post-PTE), the risk of hypocalcemia one year after PTE was also statistically significantly increased: RR=2.586 [95%DI 1.386; 5.471], OR=4.73; [95%DI 1.911; 11.82], p=0.0008. Hypocalcemia observed 12 months after the surgery is an important factor increasing significantly the risk of sporadic hypocalcemia in late postoperative period: RR=3.214 [95%CI 2.19; 4.817], OR=6.032 [95%CI 3.455; 10.62], p<0.0001.

In the result of the risk factors investigation none of the statistically significant effects on the 12 month post-PTE hypocalcemia risk were either sex-related, or RRT modality-related, or previous successful kidney transplantation-related, or pre-PTE cinacalcet administration-related, or post-PTE intravenous calcium gluconate administration-related, as well as intervention type-related (subtotal PTE/total PTE) [124].

In contrast to early postoperative period, the risk of hypocalcemia one year after PTE was not statistically significantly associated with either age at PTE, or age at RRT initiation, or RRT total duration or dialysis treatment duration (Table 3.32).

The univariate analysis determined pre-PTE serum ionized calcium and alkaline phosphatase levels as well as post-PTE serum ionized calcium levels, but not PTH level as the significant risk factors (Table 3.33). Pre-PTE serum ionized calcium level of ≤1.19 mmol/L [≤1.11; ≤1.31], alkaline phosphatase level of >216 U/L [>138.6; >588.4] and post-PTE serum ionized calcium level of ≤0.81 mmol/L [≤0.64; ≤1.02] increased significantly the risk of hypocalcemia one year post-surgery: RR=1.403 [1.107; 1.788] (p=0.0064), RR=2.297 [1.366; 4.005] (p=0.0021), RR=1.375 [1.088; 1.756] (p=0.0094), respectively. However, the multivariate analysis showed that the minimal post-PTE serum ionized calcium level in early postoperative period, but not alkaline phosphatase level was the most significant risk factor (Table 3.35). In the research study by Fonseca-Correa et al., pre-PTE alkaline phosphatase level was the single risk factor for

hypocalcemia twelve months after PTE, although only 87 dialysis patients were included [46].

Thus, if was found the programed dialysis patients in the early period after parathyroidectomy for SHPT demonstrate an extremely high incidence of severe hypocalcemia (76.7%), which is observed in 44.6% of patients throughout four days of the postoperative period, despite the combined use of calcium agents and active vitamin D derivatives. Rigorous monitoring, more agressive treatment and measures for hypocalcemia prevention are needed, especially in patients with an initially higher risk. It was also established the younger patients with high baseline PTH and alkaline phosphatase levels, and low ionized calcium levels preoperatively are at risk of severe hypocalcemia, still the last three factors could be considered potentially modifiable. It is possible to predict the severe hypocalcemia event probability and its long-term persistence based on preoperative serum alkaline phosphatase and ionized calcium levels. The need for prolonged hospitalization (of more than 7 days long) could be predicted based on the preoperative serum PTH and β-CrossLaps levels. These indicators could be used for arrangement endocrine surgery department workflow. No evidence was received that the preoperative cinacalcet administration affects the risk of post-PTE severe hypocalcemia. Choosing the subtotal parathyroidectomy type does not reduce this risk as well.

The study results demonstrate a high hypocalcemia incidence (serum total calcium level of less than 2.1 mmol/L) in PTE late postoperative period of up to 81.5%, as well as severe hypocalcemia incidence (serum total calcium level of less than 1.9 mmol/L), which occurs in 59.1% of operated patients. At the same time, in most patients (59%) with severe hypocalcemia three months post-surgery, the calcium level tends to normalize by the first year after PTE, while in 79.6% of patients - by the second year after PTE. The main risk factor for hypocalcemia in late postoperative period is the pre-PTE alkaline phosphatase level - an increase in the alkaline phosphatase level of more than 216 U/L doubles the risk.

In significant number of patients (14.5%), hypocalcemia persists throughout the entire follow-up period after PTE (up to 6 years), which determines both the need for post-PTE

laboratory parameters rigorous monitoring and control, and calcium and active vitamin D derivatives constant intake.

Despite the undoubted advantages, the study has several limitations. One of these is the retrospective study design. At the same time, the fact the study was singlecenter one could be considered as an advantage, since all interventions were performed exclusively by highly qualified surgeons specialized in parathyroid operations. In addition, pre- and postoperative management of patients was carried out in various dialysis centers of Russia, which allows considering a sufficiently representative sample. Several bone turnover markers (such as calcitonin, osteocalcin, alkaline phosphatase bone fraction, TRAP-5b, collagen type I telopeptide N-terminal fragment) were not possible to assess dynamically after PTE: routine clinical practice does not allow the parameters determination. No data on removed parathyroid gland size, nor on such an important bone status parameter as mineral density according to densitometry were also not available, which limits the study as well.

Another important limitation is the lack of assessment of the hypocalcemia effects on patients' quality of life. Validated questionnaires do not satisfy in full the purpose of the patient's well-being assessing in early postoperative period, since they are not focused on the hypocalcemia symptoms, thus the special questionnaires development and validation are prospects for further research. The dissertation thesis grounds further investigations of hypocalcemia prevention with the use of recombinant PTH in early postoperative period, as well as with the administration of loading alfacalcidol dose preoperatively. The effectiveness of the existing practice of central venous catheters installation intraoperatively and immediate initiation of intravenous calcium prolonged infusion in high-risk patients [102], which is also established in our clinic, also needs to be confirmed in further clinical studies.

CONCLUSIONS

1. The incidence of severe hypocalcemia in the early period after parathyroidectomy in program dialysis patients reaches 76.7%, the long-persistent severe hypocalcemia incidence comprises 44.6%.

2. Unmodifiable risk factors for severe hypocalcemia in early postoperative period are age at the time of PTE, age at RRT initiation, PTH and ionized calcium levels intraoperative decrease intensity, potentially modifiable risk factors are serum total and ionized calcium, PTH and alkaline phosphatase levels preoperatively.

3. The most important risk factors are age at the time of PTE, PTH, alkaline phosphatase and ionized calcium levels preoperatively. Cinacalcet administration at a dose of 30 to 120 mg/day, as well as choosing a subtotal PTE type as preferred intervention do not reduce the severe hypocalcemia risk.

4. A severe hypocalcemia event probability, as well as its persistence in early postoperative period, could be determined based on the alkaline phosphatase and serum ionized calcium preoperative levels. A need for prolonged hospitalization could be determined based on serum PTH and β-CrossLaps preoperative levels.

5. The incidence of hypocalcemia in PTE late postoperative period reaches 81.5%, the severe hypocalcemia incidence comprises 59.1%. At the same time, in patients with severe hypocalcemia three months post-surgery, the probability of calcium levels normalization by the first year after PTE was 59%, by the second year - was 79.6%. In 14.5% of patients, hypocalcemia persists throughout the entire follow-up period (up to 6 years) after PTE.

6. Risk factors for hypocalcemia in late postoperative period were pre- and post-PTE serum ionized calcium levels and pre-PTE alkaline phosphatase level. Post-PTE serum ionized calcium level was the most significant one.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. The high prevalence of hypocalcemia in PTE postoperative period in patients on program dialysis determines the need for more rigorous monitoring and aggressive therapy, as well as for personified preventive measures with the risk factors considered.

2. Patients at high risk of severe hypocalcemia in the early period after PTE are those with high PTH level (of more than 140.3 pmol/L, RR=1.31 [95%CI 1.206; 1.430], p<0.0001), alkaline phosphatase level (of more than 165.6 U/L, RR=1.632 [95%CI 1.329; 2.097], p<0.0001), lower preoperative total calcium level (of less than 2.53 mmol/L, RR=1.139 [95%CI 1.033; 1.271], p=0.0123) and ionized calcium level (of less than 1.19 mmol/L, RR=1.256 [95%CI 1.155; 1.368], p<0.0001), as well as younger patients (under 42 years old, RR=1.175 [95%CI 1.08; 1.273], p<0.0001).

Patients at high risk of prolonged post-PTE inpatient period are those with prolonged dialysis treatment duration (of more than 43 months, RR=1.516 [95%CI 1.191; 1.977], p=0.0004), high baseline serum phosphate level (of more than 1.91 mmol/L, RR=1.333 [95%CI 1.096; 1.637], p=0.0039), PTH level (of more than 152.4 pmol/L, RR=1.391 [95%CI 1.185; 1.63], p<0.0001), alkaline phosphatase level (of more than 231.8 U/L, RR=1.56 [95%CI 1.15; 2.124], p=0.0062) and β-CrossLaps level (of more than 3.9 ng/mL, RR=1.747 [95%CI 1.179; 2.774], p=0.0054).

A subtotal PTE could not be recommended as a preventive measure to reduce the risk of severe hypocalcemia in the postoperative period, as well as could not be cinacalcet administration in the preoperative period.

3. The high prevalence of hypocalcemia in late post-PTE period in dialysis-dependent patients determines the need for thorough follow-up and dynamic monitoring of laboratory parameters.

Patients at high risk of hypocalcemia in late postoperative period are those with high pre-PTE alkaline phosphatase level (of more than 216 U/L, RR=2.297 [1.366; 4.005], p=0.0021). The probability of subsequent total calcium level normalisation in such patients is low, which dictates lifelong calcium and active vitamin D replacement therapy.

4. The revealed risk factors for hypocalcemia in the early and late post-PTE period determines the need for program dialysis patients to be timely assigned for surgical treatment of secondary hyperparathyroidism (i.e., before the severe renal osteodystrophy development).

ABBREVIATIONS

AUC	Area under the curve
CaSR	Calcium-sensing receptor
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study
FGF	Fibroblast growth factor
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
MBD	Mineral and bone disorders
miRNA	MicroRNA
NPV	Negative predictive value
OR	Odds ratio
PPV	Positive predictive value
PTE	Parathyroidectomy
PTH/iPTH	Parathyroid hormone/intact parathyroid hormone
Q_1-Q_3	The the first and the third quartiles rang of a quantitative parameter distribution
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Risk ratio
RRT	Renal replacement therapy
Se	Sensetivity
Sp	Specificity
SD	Standard deviation
SHPT	Secondary hyperparathyroidism
VDR	Vitamin D receptor

REFERENCES

1. Andrusev A.M. Renal replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014-2018. Report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. / A.M. Andreev, N.A. Tomilina, N.G. Peregudova, M.B. Shinkarev // Nephrology and dialysis. -2020.- Vol. 22, № 1.- P. 1-71. (In Russ.)
2. Gerasimchuk R.P. The effect of parathyroidectomy on the dynamics of laboratory parameters of CKD MCS and survival of patients receiving dialysis replacement therapy in St. Petersburg. / R.P. Gerasimchuk, A.Y. Zemchenkov, K.Y. Novokshonov et al. // Nephrology and dialysis.- 2016.- Vol. 18, №. 1.- P. 40-49. (In Russ.)
3. Grebennikova T.A. Canonical signaling pathway of Wnt/β-catenin: from the history of discovery to clinical application / T.A. Grebennikova, Zh.E. Belaya, L.Ya. Rozhinskaya, G.A. Melnichenko // Therapeutic archive.- 2016.- Vol. 88, № 10.- P. 74-81. (In Russ.)
4. Kislyi P.N. Risk factors for the development of severe hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in patients on dialysis / P.N. Kislyi, E.V. Parshina, A.B. Zulkarnaev et al. // Clinical nephrology.- 2021.- Vol. 13, № 3.- P. 23-30. (In Russ.)
5. Novokshonov K.Yu. Results of screening for markers of mineral and bone disorders in chronic kidney disease among dialysis patients of the North-Western federal district. / K.Yu. Novokshonov, Yu. Karelina, A.Yu. Zemchenkov et al. // Nephrology.- 2016.- Vol. 20, №. 1.- P. 36-50. (In Russ.)
6. Parshina E.V. Severe hypocalcemia - the problem of the early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. / E.V. Parshina, P.N. Kislyi, K.Y. Novokshonov et al. // Nephrology and dialysis.- 2021.- Vol. 23, № 3.- P. 390-400. (In Russ.)
7. Ahmed C. Use of Recombinant Human Parathyroid Hormone to Treat Hungry Bone Syndrome in Hemodialysis Patient. / C. Ahmed, F. Kendi, N. Gebran et al. // Oman Med J.- 2020.- Vol. 35, № 4:e164.

8. Alfrey A.C. The compartmentalization and metabolism of aluminum in uremic rats. / A.C. Alfrey, A. Sedman, Y. Chan // J Lab Clin Med.- 1985.- Vol. 105.- P. 227-233.
9. Almadén Y. Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. / Y. Almadén, A. Canalejo, A. Hernandez et al. // J Bone Min Res.- 1996.- Vol. 11.- P. 970-976.
10. Almaden Y. Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: Effect of extracellular phosphate. / Y. Almaden, A. Canalejo, E. Ballesteros et al. // J Amer Soc Nephrol.- 2002.- Vol. 13, № 3.- P. 693-698.
11. Apetrii M. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. / M. Apetrii, D., Goldsmith I. Nistor et al. // PLoS One.- 2017.- Vol. 12, № 11:e0187025.
12. Aubia J. Osteodystrophy of diabetics in chronic dialysis: a histomorphometric study. / J. Aubia, S. Serrano, L. Mariosso et al. // Calcif Tissue Int.- 1988.- Vol. 42.- P. 297-301.
13. Barreto F.C. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. / F.C. Barreto, D.V. Barreto, R.M. Moyses et al. // Kidney Int.- 2008.- Vol. 73, № 6.- P. 771-777.
14. Bellasi A. Techniques and technologies to assess vascular calcification. / A. Bellasi, P. Raggi // Semin Dial.- 2007.- Vol. 20, № 2.- P. 129-133.
15. Bhan I. Vitamin D therapy for chronic kidney disease. / I. Bhan, R. Thadhani // Semin Nephrol.- 2009.- Vol. 29, № 1.- P. 85-93.
16. Bikbov B. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. / B. Bikbov, B. Bieber, A. Andrusev et al. // Hemodial Int.- 2017.- Vol. 21, № 3.- P. 393-408.
17. Block G.A. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. / G.A. Block, K.J. Martin, A.L. de Francisco et al. // N Engl J Med.- 2004.- Vol. 350, № 15.- P. 1516-1525.

18. Block G.A. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. / G.A. Block, S. Zeig, J. Sugihara et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2008.- Vol. 23, № 7.- P. 2311-2318.
19. Block G.A. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. / G.A. Block, D.A. Bushinsky, J. Cunningham et al. // JAMA.- 2017.- Vol. 317, № 2.- P. 146-155.
20. Block G.A. Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis. / G.A. Block, D.P. Rosenbaum, M. Leonsson-Zachrisson et al. // J Am Soc Nephrol.- 2017.- Vol. 28, № 6.- P. 1933-1942.
21. Block G.A. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. / G.A. Block, P.S. Klassen, J.M. Lazarus et al. // J Am Soc Nephrol.- 2004.- Vol. 15, № 8.- P. 2208-2218.
22. Bransky N. Three Rare Concurrent Complications of Tertiary Hyperparathyroidism: Maxillary Brown Tumor, Uremic Leontiasis Ossea, and Hungry Bone Syndrome. / N. Bransky, N.R. Iyer, S.M. Cannon et al. // J Bone Metab.- 2020.- Vol. 27, № 3.- P. 217-226.
23. Brossard J.H. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. / J.H. Brossard, M. Cloutier, L. Roy et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1996.- Vol. 81.- P. 3923-3929.
24. Brown A.J. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. / A.J. Brown, M. Zhong, J. Finch et al. // Am J Physiol.- 1996.- Vol. 270.- P. F454-F460.
25. Brown E.M. Cloning and characterization of an extracellular Ca2+-sensing receptor from bovine parathyroid. / E.M. Brown, G. Gamba, D. Riccardi et al. // Nature.- 1993.- Vol. 366.- P. 575-580.
26. Brown E.M. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and

abnormal parathyroid tissue. / E.M. Brown // J Clin Endocrinol Metab.- 1983.- Vol. 56.- P. 572-581.

27. Canalejo R. FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands. / R. Canalejo, A. Canalejo, J.M. MartinezMoreno et al. // J Amer Soc Nephrol.- 2010.- Vol. 21, № 7.- P. 1125-1135.
28. Cannata Andia J.B. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. / J.B. Cannata Andia // Am J Med Sci.- 2000.- Vol. 320, № 2.- P. 81-84.
29. Cavalier E. Correction to: A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (ß-CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). / E. Cavalier, R. Eastell, N.R. Jørgensen et al. // Calcif Tissue Int.- 2021.- Vol. 108, № 6.- P. 825-826.
30. Chertow G.M. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. / G.M. Chertow, S.K. Burke, P. Raggi // Kidney Int.- 2002.- Vol. 62, № 1.- P. 245-252.
31. Costa-Hong V. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. / V. Costa-Hong, V., Jorgetti L.H. Gowdak et al. // Surgery.- 2007.- Vol. 142, № 5.- P. 699-703.
32. Cunningham J. How important is vitamin D deficiency in uraemia? (Editorial Comment). / J. Cunningham, H. Makin // Nephrol Dial Transplant.- 1997.- Vol. 12.- P. 16-18.
33. Cuppari L. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. / L. Cuppari, M.G. Garcia-Lopes // J Ren Nutr.- 2009.- Vol. 19, № 1.- P. 38-43.
34. D'Alessandro C. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. / C. D'Alessandro, G.B. Piccoli, A. Cupisti // BMC Nephrol.- 2015.- Vol. 16.- P. 9.
35. de Barros Gueiros J.E. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitrol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. / J.E. de Barros Gueiros, M.C. Chammas, R. Gerhard et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2004.- Vol. 19, № 3.- P. 657-663.

36. Drüeke T. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. / T. Drüeke, J. Zingraff // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 1994.- Vol. 3.- P. 386-395.
37. Drueke T.B. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. / T.B. Drueke, E. Ritz // Clin J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 4, № 1.- P. 234-241.
38. Evenepoel P. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. / P. Evenepoel, E. Cavalier, P.C. D'Haese // Curr Osteoporos Rep.- 2017.- Vol. 15, № 3.- P. 178-186.
39. Fan Y. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. / Y. Fan, W. Liu, R. Bi et al. // Proc Natl Acad Sci U S A.- 2018.- Vol. 115, № 16.- P. E3749-E3758.
40. Fernandez A. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. / A. Fernandez, J. Fibla, A. Betriu et al. // J Am Soc Nephrol.- 1997.- Vol. 8.- P. 1546-1552.
41. Fernández-Martín J.L. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. / J.L. Fernández-Martín, P. Martínez-Camblor, M.P. Dionisi et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2015.- Vol. 30, № 9.- P. 1542-1551.
42. Fletcher S. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism. / S. Fletcher, N.S. Kanagasundaram, H.C. Rayner et al. // Nephrol Dial Transplant.- 1998.- Vol. 13, № 12.- P. 3111-3117.
43. Fliser D. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. / D. Fliser, B. Kollerits, U. Neyer et al. // J Am Soc Nephrol.- 2007.- Vol. 18, № 9.- P. 2600-2608.
44. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? / J. Floege // Nephrol Dial Transplant.- 2008.- Vol. 23, № 10.- P. 3050-3052.

45. Floege J. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. / J. Floege, J. Kim, E. Ireland et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2011.- Vol. 26, № 6.- P. 1948-1955.
46. Fonseca-Correa J.I. Clinical factors associated with early and persistent hypocalcaemia after parathyroidectomy in patients on dialysis with severe hyperparathyroidism. / J.I. Fonseca-Correa, C. Nava-Santana, L. Tamez-Pedroza et al. // Nephrology (Carlton).- 2021.- Vol. 26, № 5.- P. 408-419.
47. Fukagawa M. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. / M. Fukagawa, M. Kitaoka, H. Yi et al. // Nephron.- 1994.- Vol. 68.- P. 221-228.
48. Gagné E.R. Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. / E.R. Gagné, P. Ureña, S. Leite-Silva et al. // J Am Soc Nephrol.- 1992.- Vol. 3.- P. 1008-1017.
49. Galitzer H. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. / H. Galitzer, I.Z. BenDov, J. Silver, T. NavehMany // Kidney Int.- 2010.- Vol. 77, № 3.- P. 211-218.
50. Ge Y. Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / Y. Ge, G. Yang, N. Wang et al. // Int Urol Nephrol.- 2019.- Vol. 51, № 8.- P. 1443-1449.
51. Giangrande A. US-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. / A. Giangrande, A. Castiglioni, L. Solbiati, P. Allaria // Nephrol Dial Transplant.- 1992.- Vol. 7.- P. 412-420.
52. Glorieux G. Inhibition of calcitriol-induced monocyte CD14 expression by uremic toxins: role of purines. / G. Glorieux, C.H. Hsu, R. de Smet et al. // J Am Soc Nephrol.- 1998.- Vol. 9, № 10.- P. 1826-1831.

53. Gogusev J. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. / J. Gogusev, P. Duchambon, B. Hory et al. // Kidney Int.- 1997.- Vol. 51.- P. 328-336.
54. Goldfarb M. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. / M. Goldfarb, S.S. Gondek, S.M. Lim et al. // World J Surg. 2012.- Vol. 36, № 6.- P. 1314-1319.
55. Goodman W.G. Calcium-sensing by parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. / W.G. Goodman, J.D. Veldhuis, T.R. Belin et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1998.- Vol. 83, № 8.- P. 2765-2772.
56. Goodman W.G. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. / W.G. Goodman, L.D. Quarles // Kidney Int.- 2008.- Vol. 74, № 3.- P. 276-288.
57. Goodman W.G. In vivo assessments of calcium-regulated parathyroid hormone release in secondary hyperparathyroidism. / W.G. Goodman, T.R. Belin, I.B. Salusky // Kidney Int.- 1996.- Vol. 50.- P. 1834-1844.
58. Goto S. Association between indoxyl sulfate and skeletal resistance in hemodialysis patients. / S. Goto, H. Fujii, Y. Hamada et al. // Ther Apher Dial.- 2010.- Vol. 14, № 4.- P. 417-423.
59. Grube M. Effect of High Dose Active Vitamin D Therapy on the Development of Hypocalcemia After Subtotal Parathyroidectomy in Patients on Chronic Dialysis. / M. Grube, F. Weber, A.L. Kahl et al. // Int J Nephrol Renovasc Dis.- 2021.- Vol. 14.- P. 399-410.
60. Hasegawa H. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. / H. Hasegawa, N. Nagano, I. Urakawa et al. // Kidney Int.- 2010.- Vol. 78, № 10.- P. 975-980.
61. Hedgeman E. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. / E. Hedgeman, L. Lipworth, K. Lowe et al. // Int J Nephrol.- 2015.- Vol. 2015:184321.

62. Henry D.A. Parenteral aluminum administration in the dog: I. Plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism, and parathyroid hormone. / D.A. Henry, W.G. Goodman, R.K. Nudelman et al. // Kidney Int.- 1984.- Vol. 25.- P. 362-369.
63. Hernandez D. Adynamic bone disease with negative aluminum staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. / D. Hernandez, M.T. Concepcion, V. Lorenzo et al. // Nephrol Dial Transplant.- 1994.- Vol. 9.- P. 517-523.
64. Hill K.M. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. / K.M. Hill, B.R. Martin, M.E. Wastney et al. // Kidney Int.- 2013.- Vol. 83, № 5.- P. 959-966.
65. Ho L.Y. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / L.Y. Ho, P.N. Wong, H.K. Sin et al. // BMC Nephrol.- 2017.- Vol. 18, № 1.- P. 12.
66. Hocher B. Clear the Fog around Parathyroid Hormone Assays: What Do iPTH Assays Really Measure? / B. Hocher, S. Zeng // Clin J Am Soc Nephrol.- 2018.- Vol. 13, № 4.- P. 524-526
67. Hocher B. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress--do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? / B. Hocher, F.P. Armbruster, S. Stoeva et al. // PLoS One.- 2012.- Vol. 7, № 7:e40242.
68. HofmanBang J. Increased parathyroid expression of klotho in uremic rats. / J. HofmanBang, G. Martuseviciene, M.A. Santini et al. // Kidney Int.- 2010.- Vol. 78, № 11.- P. 1119-1127.
69. Hu M.C. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. / M.C. Hu, M. Shi, J. Zhang et al. // J Am Soc Nephrol.- 2011.- Vol. 22, № 1.- P. 124-136.
70. Hu M.C. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. / M.C. Hu, M. Shi, J. Zhang et al. // FASEB J.- 2010.- Vol. 24, № 9.- P. 3438-3450.
71. Hu M.C. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. / M.C. Hu, M. Kuro-o, O.W. Moe // Nephrol Dial Transplant.- 2012.- Vol. 27, № 7.- P. 2650-2657.

72. Irvin G.L. 3rd. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. / G.L. 3rd Irvin, G.T. 3rd Deriso // Am J Surg.- 1994.- Vol. 168, № 5.- P. 466-468.
73. Isakova T. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. / T. Isakova, P. Wahl, G.S. Vargas et al. // Kidney Int.- 2011.- Vol. 79, № 12.- P. 1370-1378.
74. Jain N. Hungry bone syndrome. / N. Jain, R.F. Reilly // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2017.- Vol. 26, № 4.- P. 250-255.
75. Jara A. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. / A. Jara, J. Bover, A.J. Felsenfeld // Kidney Int.- 1995.- Vol. 47.- P. 1746-1751.
76. John M.R. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. / M.R. John, W.G. Goodman, P. Gao et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1999.- Vol. 84, № 11.- P. 4287-4290.
77. Joly D. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. / D. Joly, T.B. Drueke, C. Alberti et al.// Am J Kidney Dis.- 2008.- Vol. 51, № 6.- P. 987-995.
78. Kang B.H. Predicting postoperative total calcium requirements after parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism. / B.H. Kang, S.Y. Hwang, J.Y. Kim et al. // Korean J Intern Med.- 2015.- Vol. 30, № 6.- P. 856-864.
79. Kestenbaum B. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. / B. Kestenbaum, S.L. Seliger, D.L. Gillen et al. // Kidney Int.- 2004.- Vol. 65, № 1.- P. 282-288.
80. Kestenbaum B. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. / B. Kestenbaum, D.L. Andress, S.M. Schwartz et al. // Kidney Int.- 2004.- Vol. 66, № 5.- P. 2010-2016.
81. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and

Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017.- Vol. 7, № 1.- P. 1-59.

82. Kifor O. Reduced immunostaining for the extracellular Ca2+ - sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. / O. Kifor, F.D. Moore, P. Wang et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1996.- Vol. 81.- P. 1598-1606.
83. Kim S.M. Rates and Outcomes of Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism in the United States. / S.M. Kim, J. Long, M.E. Montez-Rath et al. // Clin J Am Soc Nephrol.- 2016.- Vol. 11, № 7.- P. 1260-1267.
84. Ko W.C. Osteocalcin is an Independent Predictor for Hungry Bone Syndrome After Parathyroidectomy. / W.C. Ko, C.L. Liu, J.J. Lee et al. // World J Surg.- 2020.- Vol. 44, № 3.- P. 795-802.
85. Koizumi M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23-Klotho axis. / M. Koizumi, H. Komaba, M. Fukagawa // Contrib Nephrol.- 2013.- Vol. 180.- P. 110-123.
86. Komaba H. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. / H. Komaba, S. Goto, H. Fujii et al. // Kidney Int.- 2010.- Vol. 77, № 3.- P. 232-238.
87. Kritmetapak K. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism. / K. Kritmetapak, S. Kongpetch, W. Chotmongkol et al. // Ren Fail.- 2020.- Vol. 42, № 1.- P. 1118-1126.
88. Kurosu H. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors. / H. Kurosu, O.M. Kuro // Mol Cell Endocrinol.- 2009.- Vol. 299, № 1.- P. 72-78.
89. Langub M.C. Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure. / M.C. Langub, M.C. Monier-Faugere, G. Wang et al. // Endocrinology.- 2003.- Vol. 144, № 4.- P. 1135-1138.
90. Larsson T. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response

to variation in phosphate intake in healthy volunteers. / T. Larsson, U. Nisbeth, O. Ljunggren et al. // Kidney Int.- 2003.- Vol. 64, № 6.- P. 2272-2279.

91. Lau W.L. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. / W.L. Lau, Y. Obi, K. Kalantar-Zadeh // Clin J Am Soc Nephrol.- 2018 .- Vol. 13, № 6.- P. 952-961.
92. Lepage R. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH fragment interferes significantly with intact commercial PTH assay measurements in uremic samples. / R. Lepage, L. Roy, J.H. Brossard et al. // Clin Chem.- 1998.- Vol. 44.- P. 805-809.
93. Levin A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. / A. Levin, G.L. Bakris, M. Molitch et al. // Kidney Int.- 2007.- Vol. 71, № 1.- P. 31-38.
94. Lim K. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. / K. Lim, T.S. Lu, G. Molostvov et al. // Circulation.- 2012.- Vol. 125, № 18.- P. 2243-2255.
95. Lim Y.S. New Therapeutic Approach Using a Calcilytic (AXT914) for Postsurgical Hypoparathyroidism in Female Rats. / Y.S. Lim, B.H. You, H.B. Kim et al. // Endocrinology.- 2020.- Vol. 161, № 10:bqaa145.
96. Lindberg J.S. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. / J.S. Lindberg, S.M. Moe, W.G. Goodman et al. // Kidney Int.- 2003.- Vol. 63, № 1.- P. 248-254.
97. Liu J. Risk factors predicting severe hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. / J. Liu, Q. Huang, M. Yang et al. // J Int Med Res.- 2020.- Vol. 48, № 1:300060519897505.
98. Liu M.E. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. / M.E. Liu, N.C. Qiu, S.L. Zha et al. // Int J Surg.- 2017.- Vol. 44.- P. 353-362.

99. Llach F. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): an evolving entity? / F. Llach // Am J Kidney Dis.- 1998.- Vol. 32.- P. 513-518.

100. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in early renal failure: role of phosphate retention. / F. Llach, S.G. Massry, A. Koffler // KidneyInt.- 1977.- Vol. 12.- P. 459-463.

101. Locatelli F. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. / F. Locatelli, J.B. Cannata-Andia, T.B. Drueke et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2002.- Vol. 17, № 5.- P. 723-731.

102. Loke S.C. Efficacy of an intravenous calcium gluconate infusion in controlling serum calcium after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. / S.C. Loke, R. Kanesvaran, R. Yahya et al. // Ann Acad Med Singap.- 2009.- Vol. 38, № 12.- P. 1074-1080.

103. London G.M. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. / G.M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2003.- Vol. 18, № 9.- P. 1731-1740.

104. Lucas P.A. 1,25 dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure: effect of simultaneous protein and phosphorus restriction. / P.A. Lucas, R.C. Brown, J.S. Woodhead, G.A. Colesi // Clin Nephrol.- 1986.- Vol. 25.- P. 7-10.

105. Malberti F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: An epidemiologic study. / F. Malberti, D. Marcelli, F. Conte et al. // J Amer Soc Nephrol.- 2001.- Vol. 12, № 6.- P. 1242-1248.

106. Malluche H.H. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / H.H. Malluche, M.C. Monier-Faugere, G. Wang et al. // Clin Nephrol.- 2008.- Vol. 69, № 4.- P. 269-278.

107. Malluche H.H. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. / H.H. Malluche, H. Mawad, M.C. Monier-Faugere // Clin J Am Soc Nephrol.- 2008.- Vol. 3 Suppl 3.- P. S157-S163.

108. Mazzaferro S. Multicenter study on parathyroidectomy (PTX) in Italy: preliminary results. / S. Mazzaferro, L. Tartaglione, C. Cascone et al. // J Nephrol.- 2018.- Vol. 31, № 5.- P. 767-773.

109. Mehrotra R. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. / R. Mehrotra, D. Kermah, M. Budoff et al. // Clin J Am Soc Nephrol.- 2008.- Vol. 3, № 4.- P. 1144-1151.

110. Mendoza F.J. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. / F.J. Mendoza, I. Lopez, R. Canalejo et al. // Amer J Physiol Renal Physiol.- 2009.- Vol. 296, № 3.- P. F605-F613.

111. Moe S. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). / S. Moe, T. Drüeke, J. Cunningham et al. // Kidney Int.- 2006.- Vol. 69, № 11.- P. 1945-1953.

112. Moe S.M. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. / S.M. Moe, T.B. Drueke // Am J Nephrol.- 2003.- Vol. 23, № 6.- P. 369-379.

113. Moranne O. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. / O. Moranne, M. Froissart, J. Rossert et al. // J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 20, № 1.- P. 164-171.

114. Morrissey J. Effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. / J. Morrissey, S. Slatopolsky // Kidney Int.- 1986.- Vol. 29 (suppl 18).- P. S41-S44.

115. Nagaba Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. / Y. Nagaba, M. Heishi, H. Tazawa et al. // Am J Kidney Dis.- 1998.- Vol. 32.- P. 464-469.

116. Naveh-Many T. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. / T. Naveh-Many, R. Rahamimov, N. Livni, J. Silver // J Clin Invest.- 1995.- Vol. 96.- P. 1786-1793.

117. Nephro.ru [Интернет]. Профессиональная организация: Общественная общероссийская организация «Российское диализное общество». Национальные клинические рекомендации: минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. 2015. Доступно по ссылке: http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf. Nephro.ru [Internet]. Professional association: Russian public association «Russian dialysis society». National clinical guidelines on CKD-MBD. 2015. (in Russ). Available at: http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf.

118. Nielsen P.K. A direct effect of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. / P.K. Nielsen, U. Feldt-Rasmussen, K. Olgaard // Nephrol Dial Transplant.- 1996.- Vol. 11.- P. 1762-1768.

119. Olauson H. New insights into the FGF23-Klotho axis. / H. Olauson, M.G. Vervloet, M. Cozzolino et al. // Semin Nephrol.- 2014.- Vol. 34, № 6.- P. 586-597.

120. Panuccio V. Low parathyroid hormone and pentosidine in hemodialysis patients. / V. Panuccio, F. Mallamaci, G. Tripepi et al. // Am J Kidney Dis.- 2002.- Vol. 40, № 4.- P. 810-815.

121. Parfrey P.S. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. / P.S. Parfrey, G.M. Chertow, G.A. Block et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98, № 12.- P. 4834-4844.

122. Parshina E. Bone turnover markers as risk factors of severe hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. / E. Parshina, P. Kislyy, A. Zulkarnaev, A. Tolkach // Nephrol Dial Transplant.- 2022.-

123. Parshina E. Cinacalcet does not prevent severe hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis-dependent patients. / E. Parshina, P. Kislyy, A. Zulkarnaev, A. Tolkach // Nephrol Dial Transplant.- 2022.-

124. Parshina E. Persistent hungry bone syndrome and hypoparathyroidism after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: are there risk factors? / E. Parshina, A. Zulkarnaev, K. Novokshonov et al. // Nephrol Dial Transplant, Volume 35, Issue Supplement_3, June 2020, gfaa142.P1428, https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1428 iii1748

125. Parshina E. Risk factors of long-term hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis-dependent patients / E. Parshina, P. Kislyy, A., Zulkarnaev A., Tolkach // Nephrol Dial Transplant.- 2022.-

126. Parshina E. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism – the long-term outcomes (single center experience) / E. Parshina, K. Novokshonov, P. Kislyy, R. Chernikov // Nephrol Dial Transplant.- 2019.- Vol. 34 (suppl 1).- P. i562

127. Patel S. Inhibition of nuclear uptake of calcitriol receptor by uremic ultrafiltrate. / S. Patel, H.Q. Ke, R. Vanholder, C.H. Hsu // Kidney Int.- 1994.- Vol. 46.- P. 129-133.

128. Patel S.R. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. / S.R. Patel, H.Q. Ke, R. Vanholder et al. // J Clin Invest.- 1995.- Vol. 96.- P. 50-59.

129. Pavik I. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. / I. Pavik, P. Jaeger, L. Ebner et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2013.- Vol. 28, № 2.- P. 352-359.

130. Pei Y. Renal osteodystrophy in diabetic patients. / Y. Pei, G. Hercz, C Greenwood. et al. // Kidney Int.- 1993.- Vol. 44.- P. 159-164.

131. Quarles L.D. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. / L.D. Quarles, D.J. Sherrard, S. Adler et al. // J Am Soc Nephrol.- 2003.- Vol. 14, № 3.- P. 575-583.

132. Rodriguez M. The role of aluminum in the development of hypercalcemia in the rat. / M. Rodriguez, A.J. Felsenfeld, F. Llach // Kidney Int.- 1987.- Vol. 31.- P. 766-771.

133. Roussanne M.C. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate. / M.C. Roussanne, M. Lieberherr, J.C. Souberbielle et al. // Eur J Clin Invest.- 2001.- Vol. 31, № 7.- P. 610-616.

134. Rudser K.D. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. / K.D. Rudser, I.H. de Boer, A. Dooley et al. // J Am Soc Nephrol.- 2007.- Vol. 18, № 8.- P. 2401-2407.

135. SelaBrown A. Calreticulin inhibits vitamin D's action on the PTH gene in vitro and may prevent vitamin D's effect in vivo in hypocalcemic rats. / A. SelaBrown, J. Russell, N.J. Koszewski et al. // Mol Endocrinol.- 1998.- Vol. 12, № 8.- P. 1193-1200.

136. Shahapuni I. How do calcimimetics fit into the management of parathyroid hormone, calcium, and phosphate disturbances in dialysis patients? / I. Shahapuni, J. Mansour, L. Harbouche et al. // Semin Dial.- 2005.- Vol. 18, № 3.- P. 226-238.

137. Shigematsu T. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. / T. Shigematsu, J.J. Kazama, T. Yamashita et al. // Am J Kidney Dis.- 2004.- Vol. 44, № 2.- P. 250-256.

138. Shiizaki K. Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. / K. Shiizaki, I. Hatamura, S. Negi et al. // Kidney Int.- 2003.- Vol. 64, № 3.- P. 992-1003.

139. Shilo V. Let-7 and MicroRNA-148 Regulate Parathyroid Hormone Levels in Secondary Hyperparathyroidism. / V. Shilo, I. Mor-Yosef Levi, R. Abel et al. // J Am Soc Nephrol.- 2017.- Vol. 28, № 8.- P. 2353-2363.

140. Shilo V. Parathyroid-specific deletion of dicer-dependent microRNAs abrogates the response of the parathyroid to acute and chronic hypocalcemia and uremia. / V. Shilo, I.Z. Ben-Dov, M. Nechama et al. // FASEB J.- 2015.- Vol. 29, № 9.- P. 3964-3976.

141. Shimamura Y. Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker

for early diagnosis. / Y. Shimamura, K. Hamada, K. Inoue et al. // Clin Exp Nephrol.- 2012.- Vol. 16, № 5.- P. 722-7229.

142. Silver J. Regulation of parathyroid cell proliferation. / J. Silver, S.B. Sela, T. Naveh-Many // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 1997.- Vol. 6.- P. 321-326.

143. Sista S.K. Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review. / S.K. Sista, S.M. Arum // J Clin Transl Endocrinol.- 2016.- Vol. 5.- P. 32-35.

144. Slatopolsky E. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. / E. Slatopolsky, S. Caglar, J.P. Pennell et al. // J. Clin. Investig.- 1971.- Vol. 50.- P. 492–499.

145. Slatopolsky E. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using “proportional reduction” of dietary phosphorus intake. / E. Slatopolsky, S. Caglar, L. Gradowska et al. // Kidney Int.- 1972.- Vol. 2.- P. 147–151.

146. Slatopolsky E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. / E. Slatopolsky, E. Delmez // Miner Electrolyte Metab.- 1995.- Vol. 21.- P. 91-96.

147. Slatopolsky E. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: high phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. / E. Slatopolsky, J. Finch, M. Denda et al. // J Clin Invest.- 1996.- Vol. 97.- P. 2534-2540.

148. Souberbielle J.C. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. / J.C. Souberbielle, A. Boutten, M.C. Carlier et al. // Kidney Int.- 2006.- Vol. 70, № 2.- P. 345-350.

149. Spiegel D.M. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. / D.M. Spiegel, K. Brady // Kidney Int.- 2012.- Vol. 81, № 11.- P. 1116-1122.

150. Steinl G.K. Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. / G.K. Steinl, J.H. Kuo // Kidney Int Rep.- 2020.- Vol. 6, № 2.- P. 254-264.

151. Stracke S. Long-Term Outcome after Total Parathyroidectomy for the Management of Secondary Hyperparathyroidism. / S. Stracke, F. Keller, G. Steinbach et al. // Nephron Clin Pract.- 2009.- Vol. 111, № 2.- P. C102-C109.

152. Stratton J. Predictors of recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy in chronic renal failure. / J. Stratton, M. Simcock, H. Thompson, K. Farrington // Nephron Clin Pract.- 2003.- Vol. 95, № 1.- P. c15-c22.

153. Sun X. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / X. Sun, X. Zhang, Y. Lu et al. // Sci Rep.- 2018.- Vol. 8, № 1:7743.

154. Szabo A. 1,25(OH)2 vitamin D3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. / A. Szabo, J. Merke, E. Beier et al. // Kidney Int.- 1989.- Vol. 35.- P. 1045-1056.

155. Tang J.A. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. / J.A. Tang, A.M. Salapatas, L.B. Bonzelaar, M. Friedman // Laryngoscope.- 2018.- Vol. 128, № 2.- P. 528-533.

156. Tentori F. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). / F. Tentori, M.J. Blayney, J.M. Albert et al. // Am J Kidney Dis.- 2008.- Vol. 52, № 3.- P. 519-530.

157. Tentori F. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. / F. Tentori, M. Wang, B.A. Bieber et al // Clin J Am Soc Nephrol.- 2015.- Vol. 10, № 1.- P. 98-109.

158. Torer N. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / N. Torer, D. Torun, N. Torer et al. // Transplant Proc.- 2009.- Vol. 41, № 9.- P. 3642-3646.

159. Tsai W.C. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in prevalent dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. / W.C. Tsai, Y.S. Peng, Y.L. Chiu et al. // Int Urol Nephrol.- 2015.- Vol. 47, № 7.- P. 1203-1207.

160. van der Plas W.Y. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. / Plas W.Y. van der, R.R. Dulfer, A.F. Engelsman et al. // Nephrol Dial Transplant.- 2017.- Vol. 32, № 11.- P. 1902-1908.

161. Vervloet M.G. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. / M.G. Vervloet, Z.A. Massy, V.M. Brandenburg et al. // Lancet Diabetes Endocrinol.- 2014.- Vol. 2, № 5.- P. 427-436.

162. Vicenti F. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. / F. Vicenti, S.B. Arnaud, R. Recker et al. // Kidney Int.- 1984.- Vol. 25.- P. 677-682.

163. Volovelsky O. Phosphorylation of Ribosomal Protein S6 Mediates Mammalian Target of Rapamycin Complex 1-Induced Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism. / O. Volovelsky, G. Cohen, A. Kenig et al. // J Am Soc Nephrol.- 2016.- Vol. 27, № 4.- P. 1091-1101.

164. Wang M. A Nomogram to Predict Hungry Bone Syndrome After Parathyroidectomy in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. / M. Wang, B. Chen, X. Zou et al. // J Surg Res.- 2020.- Vol. 255.- P. 33-41.

165. Wang M. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminium toxicity. / M. Wang, G. Hercz, D.J. Sherrard et al. // Am J Kidney Dis.- 1995.- Vol. 26.- P. 836-844.

166. Watanabe K. Indoxyl sulfate, a uremic toxin in chronic kidney disease, suppresses both bone formation and bone resorption. / K. Watanabe, T. Tominari, M. Hirata et al. // FEBS Open Bio.- 2017.- Vol. 7, № 8.- P. 1178-1185.

167. Wilkie M. Impact of Vitamin D Dose on Biochemical Parameters in Patients with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Cinacalcet. / M. Wilkie, G. Pontoriero, F. Macario et al. // Nephron Clin Pract.- 2009.- Vol. 112, № 1.- P. c41-c50.

168. Witteveen J.E. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. / J.E. Witteveen, S. van Thiel, J.A. Romijn, N.A. Hamdy // Eur J Endocrinol.- 2013.- Vol. 168, № 3.- P. R45-R53.

169. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. / M. Wolf // Kidney Int.- 2012.- Vol. 82, № 7.- P. 737-747.

170. Xie Y. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. / Y. Xie, B. Bowe, A.H. Mokdad et al. // Kidney Int.- 2018.- Vol. 94, № 3.- P. 567-581.

171. Yang M. Factors predictive of critical value of hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. / M. Yang, L. Zhang, L. Huang et al. // Ren Fail.- 2016.- Vol. 38, № 8.- P. 1224-1227.

172. Yi H. Prevention of enhanced parathyroid hormone secretion, synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure in rats: possible direct role of phosphorus. / H. Yi, M. Fukagawa, H. Yamato, M. Kumagai et al. // Nephron.- 1995.- Vol. 70.- P. 242-248.

173. Yu N. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. / N. Yu, P.T. Donnan, M.J. Murphy, G.P. Leese // Clin Endocrinol (Oxf).- 2009.- Vol. 71, № 4.- P. 485-493