САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ПАРШИНА

Екатерина Викторовна

Острое повреждение почек после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза

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

ГЛАВА 1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы) 13

1.1. Причины и распространенность первичного гиперпаратиреоза. 13

1.1.1. Этиология и факторы риска первичного гиперпаратиреоза 13

1.1.2. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза 14

1.2. Органные поражения при первичном гиперпаратиреозе 15

1.2.1. Поражение костей 15

1.2.2. Поражение почек 18

1.2.3. Неклассические клинические проявления. 31

1.3. Классификация и основные подходы к лечению первичного гиперпаратиреоза 33

1.4. Послеоперационные осложнения хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза 39

1.5. Острое повреждение почек в послеоперационном периоде 41

1.6. Заключение по обзору литературы 48

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50

2.1. Общий объем работы, дизайн исследования, критерии включения и исключения 50

2.2. Характеристика пациентов 50

2.3. Методы обследования 53

2.4. Оперативное вмешательство 55

2.5. Послеоперационное ведение 56

2.6. Методы статистического анализа 57

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА 61

3.1. Частота развития острого повреждения почек 61

3.2. Факторы риска острого повреждения почек 65

3.2.1. Преморбидные факторы 65
3.2.2. Факторы, связанные с исходной функцией почек 69
3.2.3. Ассоциированные с ПГПТ факторы риска 72
3.3. Заключение по главе 82
ГЛАВА 4. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК 84
4.1. Компоненты коморбидного фона как факторы риска острого повреждения почек 84
4.2. «Почечные» факторы риска острого повреждения почек 88
4.3. Специфические ПГПТ-ассоциированные факторы риска острого повреждения почек 96
4.4. Прогнозирование риска острого повреждения почек 100
4.5. Клинические примеры 109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 112
ВЫВОДЫ 133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является одним из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний [1]. Его распространенность по разным оценкам достигает 34 случая на 1000 населения [54, 207]. ПГПТ характеризуется повышенным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании с нормальным или повышенным уровнем кальция в крови. Причиной заболевания является аденома чаще одной, реже – нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ). Длительно существующий ПГПТ приводит к поражению различных органов, в числе основных из них - костная ткань и почки. Часто заболевание не сопровождается специфической симптоматикой, что препятствует своевременной постановке диагноза, приводя в итоге к инвалидизации больных.

Основным методом лечения ПГПТ является хирургический – проведение паратиреоидэктомии (ПТЭ) обеспечивает наилучшие результаты по сравнению с медикаментозным лечением при условии выполнения опытным узкопрофильным хирургом [100]. ПТЭ является сравнительно малоинвазивным оперативным вмешательством, не предполагающим развития каких-либо послеоперационных осложнений.

Однако наш опыт наблюдения пациентов с первичным гиперпаратиреозом свидетельствует о достаточно высокой частоте развития острого почечного повреждения (ОПП) в раннем послеоперационном периоде после проведения селективной ПТЭ. При этом почти никогда не удается выявить традиционные факторы риска ухудшения почечной функции у данных больных.

Острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным, опасным и потенциально излечимым состоянием. Независимо от своей природы, ОПП служит предиктором неблагоприятных исходов – как раннего послеоперационного периода, так и отдалённых, в связи с чем критерии постановки этого диагноза в ходе пересмотров клинических рекомендаций ужесточаются [201].

Негативные последствия перенесенных эпизодов ОПП хорошо изучены. По данным крупных эпидемиологических исследований, даже незначительное, обратимое ОПП легкой степени приводит к серьезным клиническим последствиям: повышению риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), риска смертности, а также риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Развитие ОПП любой стадии увеличивает риск развития сердечной недостаточности в ближайшие три года, ОПП 2-3 стадий – риск острого инфаркта миокарда в ближайшие три года независимо от того, произошло ли восстановление почечной функции у пациента к моменту выписки из стационара [69]. Любой эпизод перенесенного острого ухудшения почечной функции, включая даже так называемое «субклиническое» острое почечное повреждение (т.е. не удовлетворяющее формальным существующим критериям ОПП), приводит к снижению функционального почечного резерва, который определяет способность почки к адаптивному ответу на любую физиологическую или патологическую стрессовую ситуацию [161]. Наконец, немаловажным является и тот факт, что развитие ОПП приводит к удлинению срока госпитализации и удорожанию расходов на лечение пациента [36].

Вместе с тем, своевременная диагностика и лечение ОПП могут улучшить исходы. Не подлежит сомнению необходимость выявления факторов риска развития ОПП и профилактика развития данного осложнения. Идентификация больных с ОПП на более ранних, потенциально обратимых стадиях способна помочь предотвратить дальнейшее повреждение и обеспечить восстановление функции почек.

Степень разработанности темы диссертации.

Изучению предрасполагающих факторов и воздействий, приводящих к развитию ОПП, посвящены многочисленные наблюдательные исследования. К известным факторам риска развития ОПП относят гиповолемию, возраст, женский пол, предсуществующую ХБП, а также ряд других хронических заболеваний и состояний (сахарный диабет, злокачественные новообразования,

анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы). Существует также ряд воздействий, ассоциированных с высоким риском развития ОПП, в числе которых сепсис, оперативные вмешательства кардиохирургического профиля, применение нефротоксических препаратов, рентгеноконтрастных средств.

Хорошо изученными являются частота и причины развития ОПП после «больших» хирургических вмешательств – например, кардиохирургического, абдоминального, онкологического профиля [132, 193]. Многочисленные работы свидетельствуют также об ухудшении функции почек у реципиентов почечного трансплантата, которым выполнялись оперативные вмешательства по поводу третичного гиперпаратиреоза [63]. Последствия паратиреоидэктомии в данном случае включают хроническое повреждение аллотрансплантата после выполнения как тотальной [157], так и субтотальной ПТЭ [107], в связи с чем оперативное лечение третичного гиперпаратиреоза у данной группы пациентов проводится по ограниченным показаниям.

Однако на сегодняшний день крайне мало известно о том, как изменяется почечная функция в раннем послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперапаратиреоза – относительно малоинвазивного, кратковременного оперативного вмешательства, не сопровождающегося традиционными интраоперационными факторами риска развития ОПП (длительная ишемия почки вследствие управляемой гипотонии, применения ИК; введение большого объема рентгенконтрастных препаратов и др.).

Истинная распространённость ОПП после ПТЭ трудно поддаётся оценке. Рутинно пребывание пациентов с ПГПТ в специализированном стационаре эндокринной хирургии ограничивается одними-двумя сутками, и не включает в себя мониторинг функции почек в послеоперационном периоде. По этой же причине затруднительным является анализ возможных факторов риска развития ОПП после ПТЭ. Немногочисленные работы, посвященные данной теме, имеют ряд существенных ограничений, в числе которых ретроспективный характер, отсутствие обязательного пред- и постоперационного мониторинга функции почек, кратковременный период наблюдения пациентов в стационаре, отсутствие данных

о ряде предикторов, способных повлиять на развитие острого повреждения почек: коморбидность, сопроводительная терапия и пр. [124].

Нельзя не отметить единственное известное нам проспективное исследование Richard Egan и соавт., которыми была предпринята попытка поиска возможных факторов риска развития послеоперационного ОПП у пациентов с ПГПТ и разработка шкалы стратификации риска [53]. Распространённость ОПП после ПТЭ в данном исследовании составила 3%, что представляется нам довольно заниженной оценкой. Ввиду малого объема выборки (62 пациента) и отсутствия внешней валидации данная работа скорее обозначает перспективы для дальнейших исследований в этой области, нежели претендует на применение в реальной клинической практике. В ретроспективном исследовании Sato и соавт. частота развития ОПП после ПТЭ достигала 11,5%, однако размер выборки также был невелик и составлял 52 пациента. Кроме того, в исследование помимо пациентов с ПГПТ были включены также реципиенты почечного трансплантата, которым проводилась ПТЭ по поводу третичного гиперпаратиреоза. Однако ценность данной работы заключается в организации серии уникальных экспериментальных моделей на лабораторных животных, которые позволили авторам подтвердить выдвинутую гипотезу прямого влияния резкого снижения ПТГ на жизнеспособность клеток тубулярного эпителия [155].

Таким образом, на сегодняшний день проведено крайне мало исследований, которые могли бы дать четкое представление о распространённости, факторах риска ОПП у пациентов, оперированных по поводу ПГПТ. Отсутствуют также практические рекомендации по профилактике ОПП для этой специфической категории пациентов. Это определило актуальность настоящего исследования и стало поводом для его проведения.

Цель исследования – выявление наиболее значимых факторов риска развития острого повреждения почек у пациентов после оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза для оптимизации лечения и профилактики этого осложнения.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде после проведения селективной паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза.

2. Проанализировать факторы, влияющие на развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде у больных, прооперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза.

3. Выявить наиболее значимые модифицируемые независимые факторы риска развития послеоперационного ОПП.

4. Разработать способ оценки вероятности развития ОПП в раннем послеоперационном периоде у больных, прооперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза.

Научная новизна исследования.

Данное исследование представляет собой одно из наиболее крупных на данный момент ретроспективных обсервационных исследований, в котором была оценена распространённость острого повреждения почек после ПТЭ по поводу ПГПТ.

В настоящей работе впервые на большой выборке была проведена комплексная оценка факторов риска, обусловленных коморбидным фоном, исходным состоянием функции почек и факторов риска, ассоциированных непосредственно с ПГПТ.

На основе проведения многофакторного анализа были выявлены основные модифицируемые независимые факторы риска развития ОПП.

Было доказано, что факторы риска развития ОПП неодинаковы для пациентов с сохранной и сниженной функцией почек.

В рамках настоящей работы был разработан способ прогнозирования риска развития ОПП и предложены подходы к индивидуализированной профилактике риска с учетом модифицируемых факторов.

Получен патент РФ «Способ прогнозирования риска развития острого повреждения почек у больных после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза» (номер свидетельства: RU 2781110, дата регистрации 05.10.2022).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Установлено, что частота развития ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ является очень высокой. Учитывая неблагоприятное прогностическое значение перенесённых эпизодов ОПП, это определяет необходимость повышенной настороженности профильных специалистов в отношении профилактики и своевременного выявления этого осложнения.

Выявленные факторы риска могут быть использованы для обособления группы пациентов, требующих расширенного предоперационного обследования для профилактики ОПП. Доказанная связь между определенными предикторами и ОПП существенно дополняет современное представление о значимых факторах риска и должны быть учтены при проведении последующих исследований в этом направлении.

Предложен способ прогнозирования риска ОПП с учётом исходной функции почек, обеспечивающий долю верных классификаций 79,31% для пациентов с сохранной функцией почек и 78,43% для пациентов со сниженной функцией почек.

Проведённое исследование определило вектор дальнейших исследований, направленных на снижение риска развития ОПП после ПТЭ при ПГПТ. Сформулированы рекомендации по профилактике данного осложнения.

Методология и методы исследования.

По своему дизайну работа представляет собой ретроспективное когортное исследование. Объектом настоящего исследования являлась функция почек в раннем послеоперационном периоде после выполнения паратиреоидэктомии. Предмет исследования – факторы риска развития острого почечного повреждения после выполнения паратиреоидэктомии. Субъекты исследования – пациенты, подвергающиеся оперативному лечению первичного гиперпаратиреоза. В исследование были включены 290 пациентов, которым была выполнена ПТЭ по поводу ПГПТ в период с августа 2018 по сентябрь 2019 года.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Острое повреждение почек является одним из наиболее частых осложнений паратиреоидэктомии при первичном гиперпаратиреозе.

2. Комплексная оценка факторов риска послеоперационного острого повреждения почек доказывает их связь с основным заболеванием, коморбидным фоном и исходным состоянием функции почек.

3. Для снижения риска развития ОПП в послеоперационном периоде после ПТЭ пациенты должны быть стратифицированы при помощи предложенного метода прогнозирования риска.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных результатов определяется тем фактом, что анализируемая выборка была случайным образом сформирована из интересующей нас генеральной совокупности. Методология и методы исследования были оптимальными для решения поставленных задач. Объем клинических данных был достаточен для обоснования выводов и практических рекомендаций. Полученные результаты были неоднократно обсуждены на крупных профильных российских и международных конференциях:

- Cardionephrology-2019 Congress (2019 год, г. Рим, Италия),

- 56th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (2019 год, г. Будапешт, Венгрия),
- 57th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (2020 год, online),
- XV Общероссийская научно-практическая конференция Российского диализного общества (2020г, online),
- 58th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (2021 год, online).

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.

Определение цели и задач, разработка методологических подходов и дизайна исследования, а также статистическая обработка полученных результатов проведена соискателем совместно с научным руководителем – доктором медицинских наук, доцентом А.Б. Зулькарнаевым.

Все публикации написаны соискателем лично. Формирование базы данных, анализ и обобщение полученных результатов, а также написание всех разделов настоящей работы выполнены лично автором. Формулировка выносимых на защиту научных положений, выводов диссертации и практических рекомендаций проведена соискателем самостоятельно.

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

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 - в профильных рецензируемых российских журналах, входящих в наукометрическую базу Scopus, 3 - в профильных иностранных журналах, входящих в наукометрическую базу Web of Science Core Collection.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками, содержит 24 таблицы; состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и описания методов исследования, а также двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 213 источников, из них 5 отечественных и 208 иностранных.

ГЛАВА 1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

1.1. Причины и распространенность первичного гиперпаратиреоза.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - распространенное эндокринное заболевание, обусловленное первичной патологией околощитовидных желез (ОЩЖ), характеризующееся повышенной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании с нормальным или повышенным уровнем кальция крови. При ПГПТ в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы, что, с одной стороны, обусловливает полиморфную клиническую картину заболевания, а с другой – определяет его социальную значимость. Трудности диагностики ПГПТ приводят к осложненному течению заболевания, значительному снижению качества жизни и инвалидизации больных [1].

1.1.1. Этиология и факторы риска первичного гиперпаратиреоза.

В большинстве случаев причиной ПГПТ является солитарная аденома околощитовидной железы (80%), в 10-15% случаев – гиперплазия нескольких ОЩЖ (чаще 4х, 2х, и крайне редко – 3х), в 5% - множественные аденомы ОЩЖ [25, 163]. Рак ОЩЖ встречается менее, чем в 1% случаев [26]. Наиболее распространена спорадическая форма заболевания, без указания на семейный анамнез и без вовлечения других эндокринных желез. Наследственные формы заболевания составляют не более 5-10% от общего числа случаев ПГПТ, и могут быть как ограниченными поражением ОЩЖ, так и являться частью синдрома множественной эндокринной неоплазии [173].

К факторам риска развития ПГПТ относят низкую физическую активность, избыточный вес [178, 180]. Также ассоциированы с повышенным риском развития ПГПТ артериальная гипертензия и прием петлевых диуретиков [179]. Модифицируемым фактором риска ПГПТ можно считать облучение области шеи [28], а также всего тела [92].

1.1.2. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза.

Среди эндокринных заболеваний ПГПТ занимает третье место по распространенности, уступая сахарному диабету и патологии щитовидной железы [62]. Заболевание может встречаться даже у детей [109], но в основном поражаются люди в возрасте от 40 до 70 лет, женщины болеют в 3-4 раза чаще мужчин, причем это различие становится наиболее заметно в группе старше 50 лет [95, 204, 207]. Высокая распространенность ПГПТ среди женщин преимущественно постменопаузального возраста объясняется снижением выработки эстрогенов [174]. Распространенность ПГПТ оценивается как 1-34 случая на 1000 населения [54, 207], а ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 до 82 случаев на 100000 чел [190]. Такие значительные колебания эпидемиологических данных обусловлены как различиями качества и полноты программ скринингового обследования в разных странах [48, 196, 204], так и отсутствием до определенного момента единых критериев диагностики [7,62].

Разнится и клиническая презентация ПГПТ в различных географических регионах. Будучи описано впервые в 30-е годы XX века, это заболевание считалось редким, и диагностировалось главным образом в связи с тяжелыми поражениями органов-мишеней: костей (гиперпаратиреоидная перестройка костной ткани и патологические переломы) и почек (тяжелый нефролитиаз). С внедрением в 1974 году в ряде развитых стран в рутинную практику определения уровня сывороточного кальция выяснилось, что истинная заболеваемость ПГПТ в популяции почти в пять раз выше предполагавшейся ранее за счет мягкой формы, не сопровождающейся яркой клинической картиной и высокой гиперкальциемией [12, 76]. Частота встречаемости манифестных форм ПГПТ снизилась, уступив место асимптомной гиперкальциемии - её доля в общей структуре ПГПТ увеличилась с 18 до 52% в первые годы после внедрения скрининга [23, 196, 197], а в настоящее время достигает 80% в странах Северной Америки, Западной Европы и Турции [190].

Классическая манифестная форма ПГПТ остаётся, однако, доминирующей в странах Восточной Европы, Азии, Латинской Америки и Южной Африки [141,

158, 165, 212]. Предполагается, что более тяжелое течение заболевания наблюдается в эндемичных по дефициту витамина D регионах, хотя более вероятно, что отсутствие рутинного скрининга кальция сыворотки может иметь большее значение в неодинаковой географической презентации форм ПГПТ.

В нашей стране по данным пилотного проекта, реализованного ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, частота манифестных форм ПГПТ также остаётся высокой (67%) ввиду недостаточной выявляемости мягких форм [2].

1.2. Органные поражения при первичном гиперпаратиреозе.

Результаты проспективных наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что при отсутствии симптоматики на момент постановки диагноза через 15 лет наблюдения около трети пациентов с ПГПТ демонстрируют появление клинических симптомов заболевания **[**154].

Выделяют классические и неклассические клинические проявления ПГПТ. К классическим органам-мишеням заболевания относят кости и почки.

1.2.1. Поражение костей.

Гиперпаратиреоидная перестройка костной ткани при манифестном течении первичного гиперпаратиреоза (болезнь Реклингхаузена, фиброзно-кистозная остеодистрофия) морфологически представляет собой лакунарное рассасывание костной ткани при продолжающемся процессе остеогенеза. В исследованиях с применением количественной гистоморфометрии образцов костной ткани с двойной тетрациклиновой меткой было выявлено, что скорость обмена в костной ткани у больных с ПГПТ повышена на 50-60% по сравнению с нормой [125].

Механизм действия избыточного количества ПТГ - стимуляция пролиферации клеток-предшественников остеокластов. Остеокласты не имеют на своей поверхности рецепторов к ПТГ. Постоянно повышенный уровень ПТГ стимулирует остеокластогенез опосредованно, с помощью воздействия на синтез цитокинов. Связываясь с остеобластами, ПТГ повышает экспрессию RANKL –

лиганда, в виде молекул находящегося на их поверхности. Активация поверхностного рецептора преостеокластов – активатора ядерного фактора каппа-бета (RANK) - посредством RANKL стимулирует созревание преостеокластов в остеокласты, увеличивая костную резорбцию [66]. Остеобласты также продуцируют рецептор-ловушку для RANKL – остеопротегерин. Свободный остеопротегерин связывается с RANKL и блокирует возможность его соединения с RANK, тормозя дифференцировку преостеокластов в остеокласты. ПТГ снижает секрецию остеопротегерина остеобластами, что является дополнительным механизмом ускорения резорбции костной ткани [17].

Одновременно остеобластическим путем образуется новая костная ткань с замещением жирового костного мозга фиброзной и гигантоклеточной тканью, однако скорость ее восстановления отстает от скорости резорбции. Новообразованная костная ткань отличается слабой минерализацией, т.е. в её структуре имеется меньшее количество кальция по сравнению со старой, зрелой костью. Вследствие обеднения кальцием кости делаются мягкими, гибкими – развивается остеопения вплоть до генерализованного остеопороза, остеодистрофия и остеомаляция. Кистозные элементы рассматриваются как проявление дегенеративных изменений в костной ткани. По мере прогрессирования заболевания толщина костных трабекул снижается, кость подвергается микропереломам с вторичными кровоизлияниями, частично замещающимися соединительной тканью [142]. Отдельные кисты сливаются, образуя большие полости, заполненные желеобразным коричневым содержимым – так называемые «бурые» опухоли. Бурая окраска содержимого кист обусловлена отложением в них гемосидерина. «Бурые» опухоли могут развиваться в любых частях скелета, но чаще локализуются в ключицах, костях таза, длинных трубчатых костях конечностей, ребрах и нижней челюсти [135]. Гистологически в их структуре определяются гигантские многоядерные клетки по типу остеокластов, стромальные веретенообразные клетки [142]. Такая структура кистозно-фиброзных изменений при ПГПТ может напоминать гигантоклеточные опухоли и некоторые виды сарком [105]. Нередко гистологические изменения костной ткани при ПГПТ

в сочетании с рентгенологической картиной вводят в заблуждение клиницистов, симулируя злокачественные опухоли, и пациенты подвергаются необоснованной тактике ведения с применением лучевой терапии, различных резецирующих оперативных вмешательств, вплоть до выполнения ампутаций конечностей [121].

Клинические проявления тяжелого ПГПТ включают боли в костях, деформации скелета, патологические переломы, мышечную слабость с гиперрефлексией [15, 125]. Наиболее часто наблюдаются переломы периферических отделов скелета (предплечье), и осевого скелета, при этом менее характерны переломы в области тазобедренного сустава [184]. Согласно результатам анализа Датского национального регистра пациентов, в который было включено 588 пациентов с ПГПТ, частота компрессионных переломов позвоночника среди них составила 21%, причем риск развития переломов не зависел от биохимических критериев тяжести заболевания [57]. Интересно, что в данном исследовании была отмечена более высокая плотность костной ткани у пациентов с ПГПТ в сравнении с когортой пациентов с компрессионными переломами, обусловленными остеопорозом.

Рентгенологически при ПГПТ типична диффузная деминерализация костей, симптом «соли и перца» в костях черепа (чередование мелких участков остеопороза с участками нормальной плотности кости), субпериостальные эрозии дистальных фаланг кистей, в тяжелых случаях визуализируются остеокластомы [15].

Необходимо отметить, что с возрастанием доли «мягких» форм в структуре заболеваемости ПГПТ, изменилось и представление о рентгенологической диагностике заболевания. Обычные рентгенологические методы при малосимптомных формах заболевания неинформативны. Основным методом диагностики в таких случаях является двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия. Классическим признаком ПГПТ является снижение минеральной плотности кости (МПК) кортикального слоя дистальной трети предплечья с относительно сохранным трабекулярным компонентом [49, 137].

Еще более высокой разрешающей способностью и, следовательно, информативностью обладает метод периферической количественной компьютерной томографии, дающий более полное представление об архитектонике кости. Позволяя выполнить анализ отдельных сегментов трабекулярной сети, метод демонстрирует у женщин постменопаузального возраста с ПГПТ уменьшение количества пластинчатых трабекул по сравнению со стержнеобразными, в результате чего трабекулярная сеть отличается менее выраженной продольной направленностью. Это является прогностически неблагоприятным, так как разрушение продольных трабекул в перспективе ведет к полному разрушению структуры кости [16, 120, 168].

1.2.2. Поражение почек.

ПТГ является ключевым гормоном, регулирующим транспорт кальция в почках. Нарушение процесса реабсорбции кальция в канальцах почек приводит к таким неблагоприятным почечным проявлениям ПГПТ, как нефролитиаз, нефрокальциноз, нарушение концентрационной функции почек, а также снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие хронической болезни почек [149].

Патогенез нарушений тубулярного транспорта кальция при ПГПТ.

В норме почки взрослого человека ежедневно фильтруют около 180 литров плазмы, в которых содержится около 10 г элементарного кальция [65]. При этом суточная экскреция кальция с мочой составляет лишь 100-200 мг/сут. Около 99% профильтровавшегося через гломерулярный фильтр кальция подвергается интенсивной реабсорбции в различных отделах нефрона [27, 153] – рисунок 1.1. В целом существует два пути реабсорбции Ca^{2+} в почках: трансцеллюлярный (трансэпителиальный) и параклеточный (т.е. между клетками эпителия канальцев). Трансклеточный путь транспорта является энергозависимым, опосредован мембранными белками-переносчиками и дает возможность переносить ионы против электрохимического градиента. Трансэпителиальный путь канальцевой реабсорбции кальция реализуется преимущественно в дистальном отделе нефрона,

и с помощью него реабсорбируется 10-15% профильтровавшегося в почках кальция. В противоположность этому, парацеллюлярный путь реабсорбции представляет собой пассивный перенос ионов по электрохимическому градиенту через плотные контакты между эпителиальными клетками. Параклеточным путем реабсорбируется большая часть Ca^{2+} (до 80%), около 2/3 этого количества обратно всасывается в проксимальном извитом и проксимальном прямом канальцах, около 20% - в толстом восходящем отделе петли Генле (дистальный прямой каналец). Парацеллюлярный путь транспорта осуществляется также по осмотическому градиенту: осмотическая разница между просветом канальца и интерстициальной жидкостью ведет к оттоку воды из просвета канальца, увлекая за собой растворенные в ней вещества [52]. Этот процесс получил название «solvent drag», или перенос вместе с растворителем.

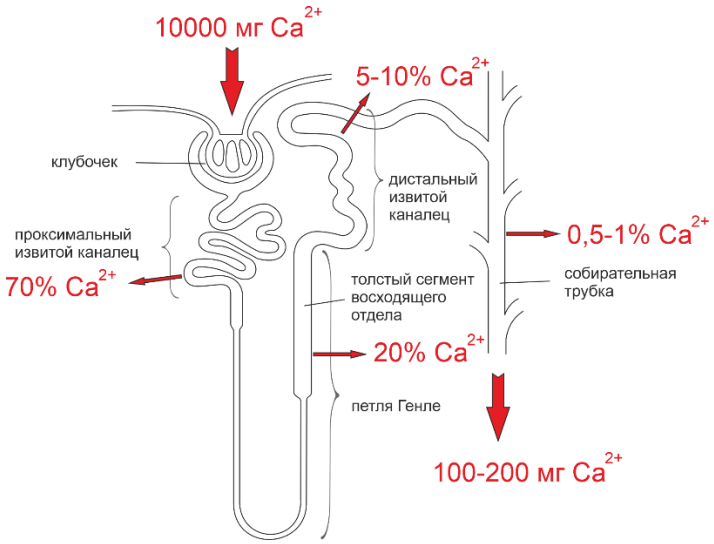

Рисунок 1.1. Реабсорбция кальция в различных отделах нефрона.

В проксимальных канальцах в норме реабсорбируется до 70% профильтровавшегося Ca^{2+}. Реабсорбция в этом отделе нефрона осуществляется трансцеллюлярно, пассивным путем, по концентрационному градиенту, параллельно с реабсорбцией натрия и воды – рисунок 1.2. ПТГ не имеет прямого влияния на этот процесс [199]. Однако, натрийурез, развивающийся при ПГПТ

вследствие подавления экспрессии генов основных переносчиков Na^+ (Na^+/H^+ обменник типа 3, Na-K-2Cl котранспортер) в проксимальных канальцах и дистальном прямом канальце, препятствует созданию осмотического градиента в этих отделах, являясь одним из механизмов развития кальциурии [192]. ПТГ связывается с рецепторами к ПТГ - PTHR1, которые располагаются как на апикальной, так и на базолатеральной поверхностях клетки, активируя ферменты протеинкиназу А и С и подавляя активность натриевых обменников.

Отдельно стоит упомянуть о механизмах проницаемости клеток почечного эпителия для ионов кальция. Эпителиальные клетки канальцев почек соединены между собой в апикальной части посредством особых межклеточных соединений - плотных контактов. Плотные контакты выполняют функцию фильтра, регулируя транспорт ионов и других растворимых компонентов по межклеточному пространству. В проксимальных канальцах клаудин-2 формирует катионселективные каналы, проницаемые для Ca^{2+} и Na^+, и непроницаемые для макромолекул [10].

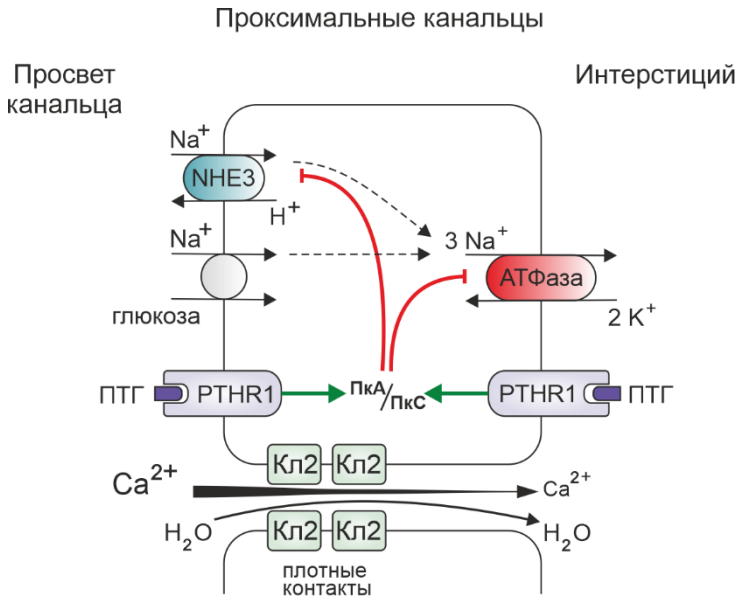

Рисунок 1.2. Схема реабсорбции кальция в проксимальных канальцах почек (по Alexander R. et al. [9], Lee J. et al. [106], с изменениями). NHE3 – Na^+/H^+ обменник, PTHR1 – рецептор к ПТГ, Кл2 – клаудин-2, ПкА/ПкС – протеинкиназа

A/C. Зелеными стрелками обозначено активирующее влияние, красными – ингибирующее.

Тонкие нисходящий и восходящий сегменты петли Генле непроницаемы для Ca^{2+} и не принимают участия в его обмене. В дистальном прямом канальце реабсорбции подвергается около 20% профильтровавшегося Ca^{2+} [79]. Транспорт кальция здесь осуществляется параклеточным путем, пассивно, под действием положительного электрохимического градиента, создаваемого совместным действием Na-K-2Cl котранспортера и калиевых ROMK-каналов (renal outer medullary K^+ channel) – рисунок 1.3. Нарушение транспорта калия напрямую влияет на реабсорбцию кальция. Активность транспортеров калия отчасти регулируется базолатеральными кальций-чувствительными рецепторами (CaSR), формируя таким образом механизм обратной связи: взаимодействие Ca-чувствительных рецепторов с ионами Ca^{2+} угнетает деятельность Na-K-2Cl котранспортера и ROMK-каналов апикальной мембраны, вследствие чего рециркуляция K^+ снижается, уменьшая электрохимический градиент [126].

Парацеллюлярный транспорт Ca^{2+} опосредован группой мембранных белков плотных контактов апикальной части клеток - клаудинов 14, 16 и 19 [71, 84, 85, 206]. В генетических исследованиях было показано, что мутации генов, контролирующих синтез клаудинов, ассоциированы с развитием кальциурии и нефрокальциноза [97, 147]. Впоследствии была доказана роль кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в регуляции экспрессии клаудинов: в частности, в одной из работ было показано, что активация CaSR при помощи цинакальцета в 40 раз повышает экспрессию клаудина-14, блокируя парацеллюлярную реабсорбцию кальция [51]. До недавнего времени оставалось невыясненным, какую роль играет ПТГ в этом процессе: является ли эффект повышения экспрессии клаудинов результатом прямой активации CASR или же результатом индуцированного кальцимиметиками снижения ПТГ сыворотки. В недавней работе исследования кальциевого гомеостаза у мышей с отсутствием

PTHR1 были получены экспериментальные данные о прямом угнетающем влиянии ПТГ на экспрессию клаудина-14 в почках [156].

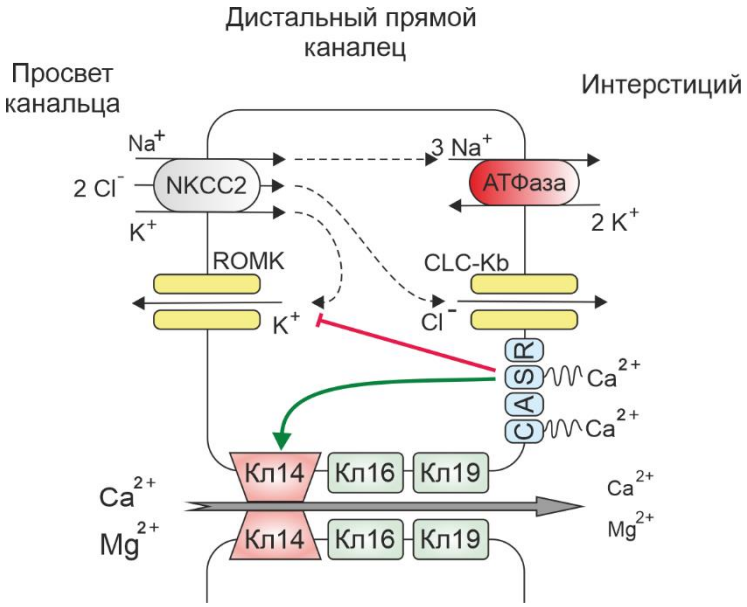

Рисунок 1.3. Схема реабсорбции кальция в дистальном прямом канальце петли Генле (по Alexander R. et al. [9], Lee J. et al. [106], с изменениями). NKCC2 - Na^+-K^+-Cl^- котранспортер, ROMK – калиевый канал, CaSR – кальций-чувствительный рецептор, CLC-Kb – хлоридный канал Kb, Кл14 – клаудин-14, Кл16 – клаудин-16, Кл19 - клаудин-19. Зелеными стрелками обозначено активирующее влияние, красными – ингибирующее.

По мере прохождения фильтрата через различные структуры нефрона, внутриканальцевая концентрация кальция снижается, и механизмы параклеточного транспорта уступают место активному трансэпителиальному пути реабсорбции. Его механизм заключается во вхождении ионов кальция в клетку через апикальную мембрану посредством селективных ионных каналов, последующей внутриклеточной диффузии от апикальной части клетки к базолатеральной мембране с помощью кальций-связывающих белков и буферов (кальбиндин, парвальбумин), и, наконец, выходе через базолатеральную мембрану через кальциевую АТФ-азу или Na^+/Ca^{2+} обменник – рисунок 1.4 [213]. Основными

отделами, в которых происходит регулируемая реабсорбция ионов кальция, являются дистальные отделы нефрона (дистальный извитой каналец, связующий каналец). Ключевая роль здесь принадлежит TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) - селективным эпителиальным каналам, имеющим высокую проницаемость для Ca^{2+} [99, 213]. Впервые они были клонированы в 1999 году Bindels и его группой из эпителиальных клеток почки кролика и названы эпителиальными кальциевыми каналами 1 типа (ECaC1) [80], несколько позднее они были идентифицированы в клетках человека и отнесены к ванилоидному подсемейству TRP - суперсемейства катионных каналов. Доминирующая роль TRPV5 каналов в активной реабсорбции кальция в почках была продемонстрирована той же группой ученых в 2003 году в экспериментах in vivo: у мышей, нокаутных по гену TRPV5, наблюдалась тяжелая гиперкальциурия, несмотря на повышенный уровень витамина D [81].

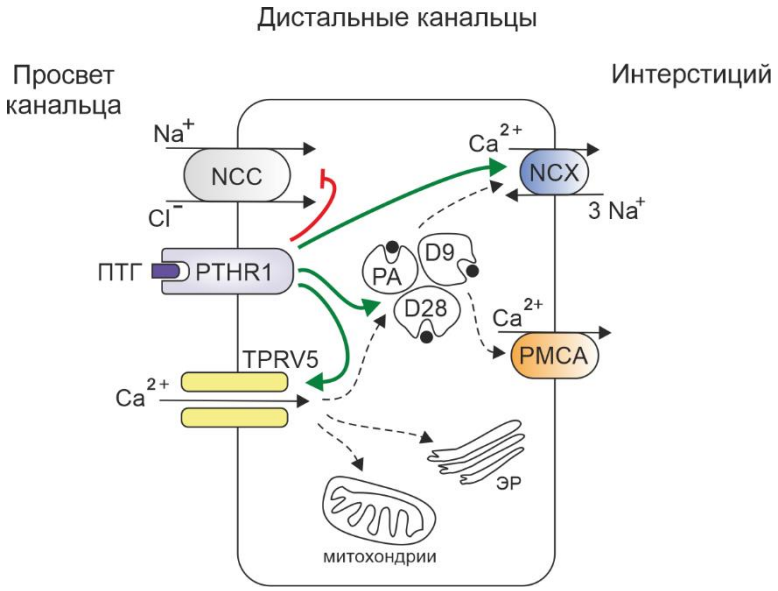

Рисунок 1.4. Схема реабсорбции кальция в дистальных канальцах нефрона (по Alexander R. et al. [9], Lee J. et al. [106], с изменениями). PTHR1 – рецептор к ПТГ, NCX - $Na^+/Ca2^+$ обменник, NCC – Na^+–Cl^- котранспортер, TRPV5 – ванилоидные каналы транзиторного рецепторного потенциала-5, PMCA – кальциевая АТФаза, PA – парвальбумин, D28 – кальбиндин D28k, D9 - кальбиндин-

9. Зелеными стрелками обозначено активирующее влияние, красными – ингибирующее.

ПТГ является основным гормоном, регулирующим количество и активность TRPV5 каналов на апикальной поверхности эпителиальных клеток канальцев. Действие ПТГ реализуется с помощью нескольких механизмов:

1) прямое активирующее влияние на TRPV5 каналы.

Ca^{2+}, входя в клетку, активирует цитоплазменный белок кальмодулин. Кальмодулин, в свою очередь, связывается с С-концевым фрагментом TRPV5, что инактивирует канал, предотвращая бесконтрольное вхождение кальция в клетку. ПТГ повышает активность протеинкиназы А, препятствуя связыванию кальмодулина с 696-729 концевыми участками TRPV5, нивелируя таким образом его ингибиторный эффект, повышая активность канала и увеличивая реабсорбцию Ca^{2+} [46, 47].

2) ПТГ увеличивает экспрессию и плотность TRPV5 каналов на поверхности клетки путем активации протеинкиназы С, угнетающей кавеолин-1 опосредованный эндоцитоз TRPV5. В работе Cha и соавт. это подтверждалось снижением плотности кальциевых каналов при введении ингибиторов протеинкиназы С, а также снижении экспрессии гена кавеолина-1 с помощью коротких интерферирующих РНК [34]. Схожий эффект был обнаружен для фермента WNK-4 (with-no-lysine kinase тип 4) [35, 89].

3) ПТГ повышает экспрессию белков-переносчиков кальция в клетках эпителия дистальных извитых канальцев.

Кальций является потенциально токсичным веществом для клетки и, входя в неё через селективные катионные каналы, связывается с кальбиндином D28K – белком-переносчиком, ответственным за транзит Ca^{2+} через клетку к базолатеральной мембране для последующего переноса через неё с помощью энергозависимых насосов (Ca^{2+}-АТФаза, Na^{+}/Ca^{2+} обменник). [29, 32, 102]. В эксперименте in vivo был показан эффект ПТГ-зависимой стимуляции реабсорбции кальция путем повышения экспрессии кальбиндина D28K (и ряда других белков-

переносчиков кальция), а также экспрессии трансмембранного белка Na^+/ Ca^{2+} обменника [181].

4) Дистальные извитые канальцы принимают участие в реабсорбции не только Ca^{2+} — это также важный участок обратного всасывания Na^+, осуществляемого через Na^+-Cl^- котранспортер апикальной мембраны эпителиальных клеток. ПТГ угнетает активность Na^+-Cl^- котранспортера, что приводит к повышению реабсорбции Ca^{2+} как путем создания электрохимического градиента, так и путем опосредованной активации TRPV5, как это было продемонстрировано в недавней работе Hoover и соавт. [82].

Однако ПТГ является не единственным гормоном, регулирующим реабсорбцию Ca^{2+} в почках. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) - относительно недавно открытый гормон, продуцируемый остеобластами/остеоцитами, основными функциями которого являются угнетение тубулярной реабсорбции фосфатов и снижение уровня циркулирующего 1,25-$(OH)_2$ витамина D путем цитохром-опосредованного снижения его образования в почках и усиления его метаболизма [113]. В дистальных канальцах FGF-23 повышает реабсорбцию кальция и натрия, увеличивая экспрессию TRPV5 и Na^+-Cl-котранспортера на апикальной поверхности клеток через Клото-зависимую активацию WNK-4 и протеинкиназы А [11, 60]. Также FGF-23 прямо влияет на реабсорбцию кальция, угнетая синтез и секрецию ПТГ околощитовидными железами [60].

αКлото, трансмембранный белок 1 типа с глюкуронидазной активностью, был открыт в 1997 году как белок против старения: в эксперименте увеличение экспрессии αКлото увеличивало продолжительность жизни подопытных животных, в то время как отсутствие данного белка у нокаутных мышей вызывало ускоренное их старение [101]. αКлото экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках дистальных извитых канальцев почек и существует в двух формах: мембранной и растворимой [114]. Растворимая форма αКлото стимулирует активность TRPV5 каналов, отщепляя концевые сиаловые кислоты

гликозилирующего TRPV5 комплекса - N-гликана, предотвращая таким образом эндоцитоз TRPV5 [108].

Представляется сложным четко разграничить эффекты ПТГ, FGF-23 и αКлото на тубулярную реабсорбцию Ca^{2+} ввиду их тесного взаимного влияния. Ещё более картина усложняется при наличии хронической болезни почек, когда имеет место повышение уровня фосфатов, сниженный уровень $1,25(OH)_2$ витамина D и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [72].

Нефролитиаз и нефрокальциноз при ПГПТ.

В течение длительного времени классическим проявлением ПГПТ считался нефролитиаз. В работах середины 20 века описана частота развития симптомных конкрементов в почках у пациентов с ПГПТ, достигавшая 57% [41]. В течение последних 20 лет в связи с ранней выявляемостью ПГПТ картина распространенности нефролитиаза также претерпела существенные изменения. Конкременты диагностируются у 17-37% пациентов симптомной формой ПГПТ [68] и у 7-15% пациентов с асимптомным вариантом течения заболевания [164]. По результатам проспективного исследования, опубликованного Cipriani и соавт. в 2015 г, эти цифры значительно выше: 78% и 35,5% соответственно; при этом у 16,4% пациентов были выявлены билатеральные конкременты. Что немаловажно, нефролитиаз был диагностирован у 22% пациентов, которые исходно были расценены как не имеющие симптомов, что дает авторам повод предлагать более агрессивный подход к обследованию пациентов с ПГПТ, особенно малосимптомных форм [38]. Ещё более интересными представляются данные о частоте выявляемости нефролитиаза у больных с относительно недавно выделенным нормокальциемическим фенотипом ПГПТ, достигающей 9,4-35%, несмотря на отсутствие гиперкальциемии у этих пациентов [40].

До конца неясным является патогенез образования конкрементов у пациентов с ПГПТ. В общей популяции в качестве ключевых факторов риска камнеобразования традиционно рассматриваются повышенная экскреция кальция,

оксалатов, фосфатов и натрия с мочой, сниженная экскреция цитратов и протеинурия.

Наиболее значимым литогенным фактором при ПГПТ является гиперкальциурия [149, 167]. По данным ряда авторов, гиперкальциурия, определяемая как повышение суточной экскреции кальция > 4 мг/кг веса для лиц обоего пола, или > 250 мг/сут для женщин и > 300 мг/сут для мужчин, имеет место у 2/3 пациентов с ПГПТ [42, 182]. В то же время часть больных демонстрирует нормокальциурию, а около 5% пациентов с ПГПТ – гипокальциурию, которая зачастую обусловлена приемом тиазидных диуретиков. Истинная гипокальциурия (суточная экскреция кальция менее 100 мг/сут, сохраняющаяся при отмене тиазидов) составляет менее 1% случает ПГПТ и требует исключения диагноза семейной гипокальциурической гиперкальциемии. [131]. Любопытным является тот факт, что, несмотря на меньший уровень суточной экскреции кальция у пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ в сравнении с сопоставимыми по возрасту и полу гиперкальциемическими пациентами, частота выявления конкрементов практически одинакова в обеих группах больных [176].

В отношении влияния концентрации других промоутеров и ингибиторов кристаллизации в моче при ПГПТ получены неоднозначные результаты. Так, Sorensen и соавт., сравнивая биохимические показатели мочи у пациентов с ПГПТ, не нашли существенных отличий в концентрации цитратов, оксалатов, мочевой кислоты, pH, гиперсатурации мочи оксалатом кальция и фосфатом кальция, суточной концентрации кальция и отношению кальций/креатинин в суточной моче у пациентов с наличием конкрементов и без [166]. Этой же группой исследователей был проведено исследование, включающее данные биохимического анализа мочи 1190 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ). В полученной регрессионной модели достоверными предикторами ПГПТ оказались только показатели, связанные с гиперкальциурией: суточная экскреция кальция с мочой, отношение кальций/креатинин в суточной моче и экскреция Ca/кг веса; некоторую диагностическую значимость имели показатели гиперсатурации мочи кальция оксалатом (AUC 0,626) и кальция фосфатом (AUC 0,639) [167].

В противоположность данным, полученным Sorensen, Odvina и соавт. выявили достоверно более высокий уровень оксалатов мочи, гиперсатурацию мочи оксалатом и фосфатом кальция у пациентов с ПГПТ и нефролитиазом в сравнении с группой пациентов без конкрементов [133].

Как результат, в актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПГПТ группой экспертов в качестве показания к оперативному лечению было определено сочетание выраженной гиперкальциурии (>400 мг/сут) с дополнительными факторами риска камнеобразования, выявленными по результатам суточного биохимического анализа мочи [23].

К другим факторам риска развития нефролитиаза при ПГПТ относят низкий уровень 25(OH) витамина D [33], мужской пол, молодой возраст [120]. Ряд генетических исследований указывает на наличие полиморфизмов гена CaSR как фактор риска развития нефролитиаза у больных с ПГПТ [185, 186].

Нефрокальциноз – редкое осложнение ПГПТ, обусловленное длительным отложением солей кальция в мозговом слое и сосочках почек. Кальций откладывается вначале в клетках эпителия канальцев, а затем, после наступления дистрофии клеток, отложения кальция перемещаются либо в интерстициальное пространство, привлекая лимфоциты и макрофаги и вызывая воспалительный процесс, либо мигрируют в просвет канальцев с развитием обтурации их просвета [162]. Клинически это проявляется снижением концентрационной функции почек, развитием полиурии и полидипсии, протеинурии субнефротического уровня. Факторы риска нефрокальциноза на сегодняшний день достоверно не определены, а оперативное лечение не вызывает его обратного развития [143, 182].

Хроническая болезнь почек при ПГПТ.

Снижение функции почек является распространенной проблемой, осложняющей длительное течение ПГПТ, хотя патогенетические механизмы взаимосвязи двух этих состояний не вполне ясны [182]. Распространенность ХБП С3 и более среди пациентов с ПГПТ по различным данным составляет от 13,7 до 30,4 % [127, 170, 189].

Даже незначительное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73м2 ассоциировано с более клинически выраженными проявлениями ПГПТ, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, снижение минеральной плотности кости [61, 70, 171, 188]. В исследовании PEARS, включавшем 1424 пациента с асимптомной формой ПГПТ и 7120 пациентов контрольной группы, уровень креатинина сыворотки являлся предиктором 3-хлетней общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний; при повышении уровня креатинина значительно возрастали риски дальнейшего ухудшения почечной функции и развития конкрементов [208, 209].

Пациенты с ПГПТ имеют ряд факторов риска ухудшения функции почек, основными из которых являются пожилой возраст, снижение объема циркулирующей крови вследствие дегидратации, наличие конкрементов в почках [120]. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что персистирующий повышенный уровень ПТГ вызывает эндотелиальное повреждение и фиброз в тканях, где экспрессируются PTHR-1 рецепторы, в частности, в клетках эндотелия клубочков и клетках эпителия проксимальных канальцев почек. Таким образом, повышенный в течение длительного времени уровень ПТГ также вызывает развитие и прогрессирование ХБП [74, 200]. В качестве дополнительных факторов риска рассматриваются инсулинорезистентность, избыточная масса тела и артериальная гипертензия [6, 44].

Однако существует и ряд работ, в которых получены противоположные общепризнанным результаты. Так, в исследовании Ejlssmark-Svenson, не было выявлено связи ухудшения функции почек с наличием конкрементов почек [56]. В исследовании Walker и соавт. пациенты с ПГПТ демонстрировали традиционные для общей популяции факторы риска снижения рСКФ: возраст, наличие артериальной гипертензии, прием антигипертензивной терапии, уровень глюкозы и 25(OH) витамина D вне зависимости от исходного уровня функции почек. Уровни сывороточного кальция, ПТГ и наличие нефролитиаза (т.е. специфические ПГПТ-ассоциированные факторы риска) были сопоставимы в группах больных с рСКФ более 60 мл/мин/1,73 м^2 и менее 60 мл/мин/1,73 м^2 [189].

Общеизвестно, что помимо креатинина сыворотки для оценки рСКФ также используется цистатин С – белок малой молекулярной массы, секретируемый почти всеми клетками организма, свободно проходящий через гломерулярный фильтр и полностью метаболизируемый в проксимальных канальцах почек. В ряде случаев оценка рСКФ с использованием цистатина С может быть более точной, чем расчет её по креатинину сыворотки. Ermetici и соавторами была проведена оценка рСКФ у больных с ПГПТ с использованием обоих показателей. У 18,4% пациентов, имевших рСКФ> 60 мл/мин/1,73 м^2, уровень цистатина С оказался выше 95 перцентиля контрольной группы, причем наиболее значимой детерминантой его уровня являлась концентрация ионизированного кальция сыворотки. Это позволило авторам сделать вывод о влиянии тяжести ПГПТ на ухудшение почечной функции [61].

Влияние снижения почечной функции на тяжесть биохимических проявлений ПГПТ широко изучалось многими авторами. В нескольких исследованиях была четко продемонстрирована связь между уровнем ПТГ и степенью ухудшения функции почек. Механизмом здесь может служить развитие вторичного гиперпаратиреоза (в условиях сниженной функции почек) в дополнение к существующему ПГПТ [77]. Дискутабельным остаётся вопрос о пороговом значении СКФ, ниже которого происходит дополнительная стимуляция выработки ПТГ. Актуальные клинические рекомендации по диагностике и лечению асимптомных форм ПГПТ предлагают использовать пороговое значение СКФ 60 мл/мин в качестве абсолютного показания к хирургическому лечению ПГПТ. [23]. Это значение критикуется рядом авторов. Так, Tassone и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 379 пациентов с ПГПТ, получили данные о значимом повышении ПТГ при снижении СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м2. [170] В систематизированном обзоре Hendrickson и соавторы предлагают использовать значение СКФ 30 мл/мин/1,73 м2 в качестве порогового. В то же время, авторами признаётся факт ухудшения течения существующей ХБП на фоне ПГПТ [77].

Дополнительным механизмом ухудшения течения ПГПТ при сниженной функции почек является развитие метаболического ацидоза. Стимулируя мобилизацию и выход кальция из костей, метаболический ацидоз усиливает гиперкальциемию, приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы. [148]

1.2.3. Неклассические клинические проявления.

При ПГПТ в патологический процесс вовлекаются различные отделы **пищеварительной системы**: желудок (язвенная болезнь), кишечник (типично развитие запоров), поджелудочная железа (панкреатит) и желчный пузырь (желчекаменная болезнь, ЖКБ). Также выявлена ассоциация ПГПТ с увеличенной частотой злокачественных опухолей кишечника. Патофизиологические механизмы вовлечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ПГПТ не изучены достаточно, однако отмечается высокая частота исчезновения симптомов после оперативного лечения [120].

Почти 80% пациентов с ПГПТ предъявляют жалобы со стороны ЖКТ. Основными из них являются боль в животе (43% случаев), запор (36%), жжение в эпигастральной области (30%), тошнота (30%) и снижение аппетита (15%) [159]. Констипация при ПГПТ вызвана нарушением моторики кишечника вследствие гиперкальциемии.

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки встречается у пациентов с ПГПТ в 5-30% случаев. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением секреции гастрина и соляной кислоты, которая возвращается к норме после удаления аденомы ОЩЖ. В экспериментах in vivo на лабораторных животных было также продемонстрировано индуцируемое ПТГ повышение уровня гастрина сыворотки. Пептические язвы при ПГПТ часто ассоциированы с синдромом Золлингера-Эллисона как частью синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа [43]. Течение язвы желудка при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с

сильным болевым синдромом, перфоративные язвы), чем при язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами.

Панкреатит развивается приблизительно у 16% пациентов с симптомной формой ПГПТ, чаще поражая мужчин, чем женщин [13]. Основной причиной его развития является гиперкальциемия. Это косвенно подтверждается и тем фактом, что частота развития панкреатита при асимптомных формах ПГПТ сопоставима с частотой его развития в общей популяции [159]. В редких случаях острый панкреатит может являться первым проявлением ПГПТ [103].

ЖКБ значительно чаще встречается при манифестной форме ПГПТ по сравнению с общей популяцией и асимптомными пациентами [21, 159]. Причинами ЖКБ при ПГПТ являются замедленная эвакуация желчи, вызываемая релаксантным действием ПТГ на гладкомышечные клетки; обусловленное гиперкальциемией снижение ионизированного кальция желчи, а также дисфункция сфинктера Одди [120]. В отличие от панкреатита, ЖКБ при ПГПТ чаще встречается у женщин.

Сердечно-сосудистая система.

ПГПТ ассоциирован с повышенным риском развития артериальной гипертензии, которая встречается в 40-65% случаев заболевания [145]. Среди возможных механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) при ПГПТ рассматриваются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [31, 183], нарушение общего периферического сопротивления резистивных сосудов вследствие нарушенной вазодилатационной способности [98] и/или повышения вазоконстрикции в ответ на секрецию прессорных гормонов [128, 150]. По данным анализа крупного национального регистра, ПГПТ являлся независимым предиктором риска АГ, будучи диагностированным в 0,1% из 37922 случаев госпитализации (отношение шансов (odds ratio, OR) =1,3; $p<0,001$) [91].

Имеются данные об улучшении течения артериальной гипертензии после проведенной ПТЭ [67, 73], однако они не нашли подтверждения в единственном на сегодняшний день рандомизированном контролируемом исследовании [55].

В числе потенциальных сердечно-сосудистых осложнений при ПГПТ находятся также гипертрофия левого желудочка [115], его диастолическая дисфункция [111], кальцификация клапанов сердца [88, 187]. Гиперкальциемия при ПГПТ приводит к укорочению интервала QT, приводя к развитию аритмий – как желудочковой, так и суправентрикулярной экстрасистолии [144, 146]. Что касается повышения риска сердечно-сосудистой смертности при ПГПТ, он был продемонстрирован в исследованиях, включавших пациентов с симптомной формой ПГПТ, но отсутствовал при асимптомном течении заболевания [37].

Нейрокогнитивные расстройства.

Вовлечение нервной системы при ПГПТ описано впервые в 30х годах XX века, одновременно с описанием самого заболевания. Пациенты с ПГПТ демонстрируют мышечную слабость, когнитивные нарушения, тревожность, депрессию, снижение качества жизни [110, 136, 194]. Возможным объяснением этому может являться важная физиологическая роль кальция как нейротрансмиттера, а также наличие рецепторов к ПТГ в ткани головного мозга и прямое его действие на центральную нервную систему [86]. Основываясь на доступных на тот момент данных, Консенсус по лечению асимптомных форм ПГПТ в 2014г не рекомендовал рассматривать наличие нейрокогнитивных нарушений в качестве показания к проведению ПТЭ. Однако позже в серии проспективных когортных исследований с применением валидированных опросников и компьютеризированных модульных тестов было показано значительное улучшение симптомов после оперативного лечения [160].

1.3. Классификация и основные подходы к лечению первичного гиперпаратиреоза

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают манифестную, мягкую (асимптомную) и нормокальциемическую формы ПГПТ. Данная классификация была предложена в 2014 году консенсусом экспертов в рамках 4го международного семинара по лечению асимптомного ПГПТ [165].

Нормокальциемическая форма ПГПТ (нПГПТ) – фенотип болезни, при котором отсутствует повышение уровня общего и ионизированного кальция, но стойко повышен уровень ПТГ у пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на возможные причины вторичного повышения ПТГ. Данная форма впервые была выделена в 2009г [24]. Для подтверждения диагноза нПГПТ необходимо как минимум двукратное определение общего и/или ионизированного кальция и ПТГ в интервале 3—6 мес. Возможными причинами вторичного повышения ПТГ могут быть: дефицит витамина D (менее 20 нг/мл), ХБП С3 и менее, прием лекарственных препаратов (тиазидные диуретики, петлевые диуретики, препараты лития, бифосфонаты, деносумаб), а также мальабсорбция с нарушением всасывания кальция.

Мягкая (асимптомная) форма ПГПТ характеризуется отсутствием классических клинических проявлений ПГПТ. Выявляется преимущественно лабораторно, когда случайно обнаруживается повышение кальция и ПТГ сыворотки крови. Для постановки диагноза мягкой формы ПГПТ уровень общего кальция крови не должен превышать 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) сверх верхней границы нормы, принятой в конкретной лаборатории. При двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии может быть выявлена умеренная остеопения, определяемая как снижение МПК по Т-критерию не более чем на 2,5 стандартных отклонений (SD) от нормативных значений МПК молодых людей в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости).

Манифестная форма. Характеризуется яркой клинической картиной с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней ПГПТ. В зависимости от спектра поражения различных органов и тканей выделяют костную, висцеральную и смешанную формы:

- костная – наличие гиперпаратиреоидной остеодистрофии, остеопороза, низкоэнергетических переломов в анамнезе;
- висцеральная – поражение почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы;

- смешанная – сочетание костной и висцеральной форм [1].

Хирургическое лечение является основным и наиболее эффективным методом лечения ПГПТ [24]. Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95-98% с частотой послеоперационных осложнений 1-2% при условии выполнения опытным хирургом [100]. Результаты успешной паратиреоидэктомии включают улучшение МПК, снижение риска возникновения переломов, снижение частоты камнеобразования и обратное развитие нейрокогнитивных нарушений [118].

Среди многообразия хирургических подходов к лечению ПГПТ наиболее популярным в настоящее время является минимально инвазивная (селективная) паратиреоидэктомия. Для использования этого метода необходима качественная предоперационная топическая диагностика и обязательное применение интраоперационного мониторинга ПТГ. Применение селективной ПТЭ позволяет минимизировать травматическое воздействие на ткани, а также значительно сократить длительность операции, так как хирург производит разрез кожи минимального размера непосредственно в зоне расположения аденомы, удаляет только пораженную ОЩЖ, не проводя ревизию и не травмируя остальные в случае подтверждения эффективности операции. Эффективность ПТЭ определяется как снижение ПТГ более чем на 50% через 10-15 мин после полного удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ (аденома, гиперплазированные железы) – так называемый критерий (протокол) Майами [87]. Стоить отметить, что рекомендации подчеркивают важность выполнения оперативного вмешательства при ПГПТ исключительно хирургами, имеющими высокую квалификацию в хирургии околощитовидных желез.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПГПТ, **абсолютными показаниями** к хирургическому лечению ПГПТ являются:

1) концентрация общего кальция в сыворотке крови, на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл), превышающая норму, установленную в данной лаборатории;

2) снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м2;

3) висцеральные проявления ПГПТ;

4) суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;

5) снижение МПК в любой из трёх точек (лучевая кость, бедренная кость, позвоночник) менее -2,5 SD по Т-критерию;

6) низкоэнергетические переломы в анамнезе и/или переломы тел позвонков, выявленные по данным рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии;

7) возраст менее 50 лет.

Незначительные расхождения национальных клинических рекомендаций с международными касаются пп. 3 и 4. Так, в рекомендациях Международного консенсуса по лечению ПГПТ-2014 в качестве показания к хирургическому лечению рассматриваются исключительно почечные проявления заболевания - нефролитиаз и нефрокальциноз, подтвержденные с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), рентгенографии или КТ. Поражения других внутренних органов («неклассические») не являются абсолютным показанием к проведению ПТЭ. Кальциурия более 400 мг/сутки рассматривается в качестве показания к хирургическому вмешательству только в сочетании с другими факторами риска камнеобразования по результатам биохимического анализа мочи [23]. Однако экспертами признается, что хирургическое лечение, ввиду его высокой эффективности, может быть возможной опцией даже в тех случаях, когда, согласно существующим критериям, оно не показано. Существуют также данные о фармакоэкономической целесообразности хирургического лечения по сравнению с наблюдением и консервативным ведением больных с ПГПТ [210].

Консервативное лечение рекомендовано пациентам с мягкой формой ПГПТ при отсутствии показаний к хирургическому лечению. В этом случае регулярному контролю подлежат следующие показатели:

• уровень кальция в крови — 2—4 раза в год;

• уровень креатинина в крови, расчет СКФ — 1 раз в 6 мес;

• уровень ПТГ — 1 раз в 6 мес;

• суточная экскреция кальция с мочой — 1 раз в 6 мес;

• УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ;

• измерение МПК в трех точках один раз в год; боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине);

• фиброгастродуоденоскопия — 1 раз в год [1].

В случае нПГПТ рутинному контролю подлежат показатели кальция и ПТГ крови (ежегодно) и денситометрия (1 раз в 1-2 года). В случае прогрессирования заболевания до гиперкальциемической формы следует придерживаться описанного выше алгоритма контроля для этой формы. Решение об оперативном лечении пациентов с мягкой формой ПГПТ и нПГПТ должно приниматься индивидуально на основании динамики лабораторно-инструментальных данных. При прогрессирующем снижении МПК, снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, развитии нефролитиаза, патологических переломов, а также отрицательной динамике лабораторных показателей, рекомендовано хирургическое лечение [23].

В случае манифестной формы ПГПТ консервативное ведение может быть показано в случае отказа пациента от операции или наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелая сопутствующая патология).

Всем пациентам рекомендуется пить достаточное количество воды и избегать диеты с ограничением кальция, так как она может провоцировать ухудшение течения ПГПТ. Приём препаратов кальция в небольших дозах не рекомендован для пациентов с ПГПТ и остеопорозом, но при дефиците кальция в рационе не усугубляет гиперкальциемию и гиперкальциурию [90].

Международные рекомендации 2014 года предлагают назначение препаратов витамина D в небольших дозах для восстановления его уровня до 21-30 нг/мл, основываясь на данных о том, что это может снижать уровень ПГТ [112]. В недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применения холекальциферола в дозе 2800 ЕД/сут было показано, что повышение уровня витамина D сыворотки с 20 до 37,8 нг/мл приводило к снижению уровня ПТГ, повышению МПК поясничного отдела позвоночника, не вызывая при этом повышения ПТГ и кальция сыворотки [151].

В случае необходимости консервативного ведения для уменьшения потери костной массы и коррекции гиперкальциемии применяют антирезорбтивные препараты и/или кальцимиметики.

Бифосфонаты тормозят резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов, увеличивают МПК, способствуют формированию костной ткани с нормальной архитектоникой. Бифосфонаты могут быть рекомендованы для консервативного лечения пациентов с ПГПТ, имеющих остеопороз, малоэнергетические переломы или высокий риск их развития. Однако ни один из препаратов этой группы не одобрен непосредственно для терапии ПГПТ. Наибольшая доказательная база существует для алендроновой кислоты. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях алендроновая кислота достоверно увеличивала МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости, не вызывая повышения кальция и ПТГ крови [94, 152], однако на сегодняшний день не существует данных об уменьшении риска развития переломов при её применении. В отношении других препаратов этой группы – золендроновая кислота, памидроновая кислота, ибандроновая кислота – отсутствуют данные о динамике МПК для больных с ПГПТ [134]. Применение бифосфонатов противопоказано при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2.

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело, связываясь с лигандом рецептора активатора ядерного фактора хВ (RANKL) на поверхности остеокластов и их предшественников, ингибирует образование, активацию и продолжительность жизни остеокластов. На настоящий момент опубликованы данные единственного ретроспективного исследования применения деносумаба у женщин пожилого возраста с ПГПТ, в котором показано повышение МПК бедренной кости [59]. В целом, в связи с отсутствием достаточного количества данных, применение деносумаба при ПГПТ на данный момент не рекомендовано.

Цинакальцет – препарат из группы кальцимиметиков, механизм действия которых заключается в повышении чувствительности CaSR к внеклеточному кальцию. Цинакальцет эффективно снижает уровень кальция у пациентов с ПГПТ [50], и был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в 2008г

и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в 2011г для лечения пациентов, которым ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии не может быть выполнено оперативное вмешательство [112]. Однако терапия цинакальцетом не оказывает положительного влияния на МПК и экскрецию кальция с мочой, а данные о влиянии его на риск развития нефролитиаза пока отсутствуют. Что немаловажно, частота побочных эффектов (тошнота, рвота, судороги, головная боль) при приёме цинакальцета очень высока, и зачастую лечение этим препаратом не только не улучшает, но и ухудшает субъективное состояние пациентов [130].

Суммируя вышеизложенное, в настоящее время не существует эквивалента хирургическому лечению ПГПТ, так как ни один из существующих фармакологических препаратов или их комбинаций не позволяет достичь равного эффекта в отношении нормализации лабораторных показателей, улучшения МПК по сравнению с хирургическим лечением.

1.4. Послеоперационные осложнения хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза.

Хирургическое лечение ПГПТ эффективно более чем в 95% случаев при условии выполнения оперативного вмешательства опытными хирургами [93], при этом частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде не превышает 2% [96].

Послеоперационная летальность при хирургическом лечении ПГПТ крайне низка (0,2%). Хирургические осложнения после оперативного вмешательства включают ранние (кровотечение, нагноение области послеоперационной раны, парез возвратного гортанного нерва) и поздние (персистенция или рецидив заболевания, паратиреоматоз).

Частота инфицирования области хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде по разным данным составляет от 0,1 до 0,8% [54, 96]. Кровотечения случаются в 1,5% случаев, парез возвратного гортанного нерва – в 0,5% случаев оперативного лечения ПГПТ [129].

Персистенция ПГПТ определяется как гиперкальциемия, развивающаяся в течение 6 мес после оперативного вмешательства, частота её достигает 2,2%. Частота рецидивов ПГПТ (гиперкальциемия, развивающаяся через 6 мес и более после ПТЭ) составляет 0,9%. Персистенция чаще развивается после селективной ПТЭ, частота рецидивов после минимально инвазивной ПТЭ и двусторонней ревизии шеи сопоставима [129]. Стоит отметить, что приведенная выше статистика осложнений актуальна для специализированных центров эндокринной хирургии.

Крайне редким хирургическим осложнением после паратиреоидэктомии является паратиреоматоз – образование множественных островков гиперфункционирующей ткани ОЩЖ в области шеи и верхнего средостения вследствие травматизации их во время операции.

Основным терапевтическим осложнением после паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ является транзиторная или стойкая гипокальциемия.

Как правило, снижение уровня кальция крови достигает минимума на 2-3 послеоперационный день, не продолжается более 4 дней, и не зависит от размера ОЩЖ или их гистологической структуры (аденома/гиперплазия). Гиипокальциемия, сохраняющаяся более 4 дней, может быть обусловлена намеренным или случайным удалением всех ОЩЖ, деваскуляризацией или травмой оставшихся ОЩЖ, длительным подавлением нормальных ОЩЖ паратиромой, а также развитием синдрома «голодной кости» (hungry bone syndrome) [198]. Возникновению синдрома «голодной кости» предшествует тяжелая костная форма ПГПТ со значительным снижением МПК, развитием гиперпаратиреоидной остеодистрофии костной ткани и/или «бурых опухолей». Развитие тяжелой (уровень общего кальция сыворотки крови менее 2,1 ммоль/л) гипокальциемии происходит вследствие быстрого снижения ПТГ, устранения его резорбтивного влияния на кости, резко возрастающего потребления кальция в условиях повышенного образования костной ткани.

Данные о частоте развития синдрома «голодной кости» крайне противоречивы: от 4% до 87% всех пациентов с ПГПТ по результатам, представленным в различных публикациях [198].

Клинические проявления гипокальциемии включают парестезии, судороги мышц вплоть до развития тетании, ларингоспазм, положительные симптомы Хвостека и Труссо. Генерализованные судороги могут приводить к патологическим переломам [45]. 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.

К факторам риска развития синдрома «голодной кости» относят пожилой возраст, высокий предоперационный уровень кальция, ПТГ, щелочной фосфатазы и остеокальцина крови, сниженный уровень альбумина и магния крови [169, 198]. С целью профилактики его развития различными исследователями предпринимались попытки предоперационного применения бифосфонатов с положительным результатом, однако во всех случаях это были ретроспективные наблюдения с малым объемом выборки, либо единичные клинические случаи [75, 104].

Лечение тяжелой гипокальциемии заключается в назначении препаратов кальция внутривенно и перорально в суммарной дозе до 12 г/сут, препаратов активной формы витамина D (2-4 мкг/сут). Для внутривенной инфузии препаратов кальция предпочтительно использовать глюконат кальция, а в качестве венозного доступа рекомендуется установка центрального венозного катетера.

Нет достаточного количества данных о частоте развития в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ других терапевтических осложнений, не являющихся специфическими для ПГПТ (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Риск их развития после хирургического лечения ПГПТ представляется соответствующим риску развития после других вмешательств некардиохирургического профиля [96].

1.5. Острое повреждение почек в послеоперационном периоде.

Острое повреждение почек (ОПП) определяется как острое снижение функции почек, к развитию которого приводят как специфические заболевания

почек (острые гломерулярные и сосудистые поражения почек, острый интерстициальный нефрит), так и неспецифические состояния (ишемия, токсическое повреждение), а также экстраренальные нарушения. ОПП и представляет собой глобальную проблему как амбулаторного, так и стационарного звена, и широко распространено в терапевтических, хирургических, онкологических стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Первое клиническое описание острой почечной недостаточности (ОПН, называвшаяся тогда «почечной ишурией») было впервые сделано William Heberden в 1802 г. «Острая болезнь Брайта» как осложнение беременности, травмы, ожогов или результат отравления токсическими веществами была описана в «Руководстве по медицине» Уильяма Ослера (1909 г.). Термин «острая почечная недостаточность» впервые ввёл Homer Smith в руководстве «Почки: строение и функция в норме и при патологии» (1951) [58]. Вплоть до начала XXI века, однако, отсутствовало точное биохимическое определение ОПН, равно как и чёткие диагностические критерии этого состояния. В ходе одного из исследований было обнаружено более 30 определений ОПН, используемых в литературе [19]. В 2004 г. впервые группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) была разработана система RIFLE для диагностики и классификации острого нарушения функции почек, учитывающая критерии сывороточного креатинина и объёма выделенной мочи [18]. Предсказательная состоятельность классификации RIFLE оценивалась в крупных когортных исследованиях, проведенных в США, Европе и Австралии; она эффективно прогнозировала больничную летальность, длительность госпитализации, восстановление функции почек и потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [14, 172]. Критерии RIFLE стали революционными, так как, вследствие более широкого взгляда на синдром острых нарушений функции почек, впервые вышли за рамки ОПН. Была предпринята первая попытка охарактеризовать весь спектр синдрома: от минимальных изменений маркеров почечной функции до потребности в ЗПТ.

В течение последнего десятилетия представление об ОПП подверглось дальнейшему пересмотру. Выросло число данных, свидетельствующих о том, что

острое относительно незначительное повреждение почек или нарушение почечной функции имеет серьезные клинические последствия. Так, Chertow и соавт. обнаружили, что повышение уровня сывороточного креатинина >0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) наблюдалось у 13% из 9210 госпитализированных пациентов, было независимо ассоциировано со смертностью, продолжительностью госпитализации и стоимостью лечения [36]. В 2007 г. экспертами Acute Kidney Injury Network (AKIN) были модифицированы критерии RIFLE с учётом небольших изменений концентрации креатинина сыворотки (≥26,5 мкмоль/л), если они наблюдались в течение 48 часов [117]. Критерии AKIN также, как и RIFLE, были валидированы на больших базах данных в США и Европе. В частности, Thakar и соавт. показали, что тяжесть ОПП ассоциирована с повышенным риском смерти независимо от сопутствующих заболеваний: для стадии 1 (нарастание креатинина на 26,5 мкмоль/л и более) значение OR составило 2,2, для стадии 2 (2-3-кратное нарастание уровня креатинина) – 6,1; для 3 стадии ОПП (более чем 3хкратное нарастание уровня креатинина сыворотки или потребность в ЗПТ) значение OR составило 8,6 [172]. Наконец, в 2012 Рабочей группой KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) критерии RIFLE и AKIN были объединены в единое определение острого почечного повреждения, а также были разработаны рекомендации по обследованию и ведению больных с ОПП с использованием основанного на стадировании подхода. С учетом накопленных данных о значении даже небольших изменений почечной функции у госпитализированных больных и ассоциации со значительными изменениями ближайших и отдаленных исходов, экспертами KDIGO постулируется важность ОПП как клинического синдрома, наряду с другими синдромами, такими как острый коронарный синдром или острое повреждение легких [201].

Согласно актуальным рекомендациям KDIGO, ОПП определяется как:

- повышение креатинина сыворотки на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или

- повышение креатинина сыворотки более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
- объем мочи <0,5 мл/кг/час за 6 часов.

Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из приведённых выше критериев.

Установление стадии ОПП по степени тяжести проводится в соответствие со следующими критериями:

1 стадия - повышение креатинина сыворотки в 1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л); объём выделяемой мочи <0,5 мл/кг/час за 6-12 часов;

2 стадия - повышение креатинина сыворотки в 2,0-2,9 раза выше исходного; объём выделяемой мочи <0,5 мл/кг/час за ≥12 часов;

3 стадия - повышение креатинина сыворотки в 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до ≥4,0 мг/дл (≥353,6 мкмоль/л) ИЛИ начало ЗПТ, ИЛИ у больных <18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин/1,73 м2; объём выделяемой мочи <0,3 мл/кг/час за ≥24 часа ИЛИ анурия в течение ≥12 часов.

При определении стадии пациенты должны быть стратифицированы в соответствии с теми критериями, которые определяют наихудшую стадию.

Риск ОПП возрастает при воздействии ряда факторов, к ним относятся:

- сепсис;
- травма;
- критическое состояние;
- циркуляторный шок;
- ожоги;
- операции на сердце (особенно в условиях ИК);
- крупные операции некардиохирургического профиля;
- применение нефротоксических препаратов;
- применение рентгенконтрастных препаратов;

- воздействие ядов животных и растений.

Помимо непосредственных причин воздействия выделяют также предрасполагающие факторы развития неспецифического ОПП. В их числе пожилой возраст, женский пол, принадлежность к негроидной расе, наличие предсуществующей ХБП, дегидратация/гиповолемия, сахарный диабет, наличие хронических заболеваний (сердца, легких, печени), злокачественных новообразований [201]. Представление о факторах риска имеет несомненную пользу для предотвращения ОПП, особенно если речь идёт о модифицируемых факторах (дегидратация, введение контрастных препаратов, интраоперационная гипотония) [116].

Хорошо известно, что развитие ОПП независимо ассоциировано с повышением заболеваемости и смертности на госпитальном этапе [36, 83, 177]. Любой эпизод ОПП имеет неблагоприятные последствия и в отдаленном периоде, которые включают прогрессирование ХБП, увеличение смертности в отдаленном периоде, увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [22, 30, 39, 78]. Развитие ОПП любой стадии увеличивает риск развития сердечной недостаточности в ближайшие три года, ОПП 2-3 стадий – риск острого инфаркта миокарда в ближайшие три года даже в тех случаях, когда к моменту выписки из стационара имело место частичное или полное восстановление почечной функции [69].

В стационарах хирургического профиля ОПП развивается у 2-18% пациентов, а в отделениях интенсивной терапии эта цифра значительно выше – до 57%. Вместе с тем, очень часто ухудшение функции почек остается нераспознанным [195].

Наиболее хорошо изученной является частота развития ОПП после операций кардиохирургического профиля, которая по разным оценкам составляет от 5 до 42% и является второй по частоте причиной ОПП в отделениях интенсивной терапии [193]. Специфическими причинами ОПП в данном случае являются факторы, связанные с процедурой: тип операции (АКШ/АКШ с протезированием клапана), применение искусственного кровообращения и его продолжительность,

гипотермия, длительность пережатия аорты, проведение операции на работающем или остановленном сердце (on-pump и off-pump), гемолиз в контуре, гемодилюция, и др. Частота развития ОПП после больших операций некардиохирургического профиля также довольно велика и достигает 13,4%, возрастая для отдельных узкопрофильных направлений (например, 47% после трансплантации печени, 24% для хирургии аорты) [132].

Малоизученной является частота ухудшения функции почек в послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. Как селективная паратиреоидэтомия, так и ревизия шеи не являются большими по объему, продолжительности и травматическому воздействию на ткани операциями, что позволяет сокращать койко-день при этих оперативных вмешательствах до 1-2 дней пребывания в стационаре, и даже выполнять оперативное лечение в амбулаторном порядке [20]. Традиционные периоперационные факторы риска развития ОПП у данной категории больных отсутствуют, и рутинный контроль функции почек в послеоперационном периоде чаще всего не проводится.

Существующие клинические рекомендации рассматривают снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м^2 в качестве абсолютного показания к хирургическому лечению ПГПТ. По оценкам различных авторов доля пациентов с предсуществующей ХБП среди направляемых на оперативное лечение по поводу ПГПТ больных достигает 30,4% [127, 170, 189]. Стоит отметить, что большинство исследователей оценивали распространенность ХБП С3 и выше градаций, однако персистирующие тубулярные нарушения у пациентов с ПГПТ и хронической гиперкальциемией могут в течение длительного времени не сопровождаться снижением СКФ. Таким образом, имеет место недооценка истинной превалентности ХБП в популяции больных ПГПТ. А учитывая тот факт, что пациенты с исходной имеющейся ХБП являются группой риска в отношении развития ОПП любой этиологии, аналогичным образом происходит и недооценка риска развития послеоперационного ОПП у этой категории больных.

Интерес к теме послеоперационного ОПП после ПТЭ впервые возник в связи с рядом публикаций, описывающих ухудшение функции почечного трансплантата после выполнения паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза [63, 64]. F. Montenegro и соавт. предположили, что похожий эффект может наблюдаться и у пациентов, оперированных по поводу ПГПТ [122, 123]. Ими было показано, что значимое снижение рСКФ в послеоперационном периоде отмечалось только у пациентов, прооперированных по поводу ПГПТ, и реципиентов почечного трансплантата, которым проводилось оперативное лечение вторичного гиперпаратиреоза. В группах пациентов, оперированных по поводу патологии щитовидной железы, другой патологии области головы и шеи, а также реципиентов почечного трансплантата, которым проводились не связанные с ОЩЖ операции области головы и шеи, значимого изменения уровня креатинина и рСКФ в послеоперационном периоде не происходило [124]. Данное исследование было ретроспективным и имело существенные ограничения: отсутствие демографических данных, способных оказать влияние на исход; отсутствие ежедневного постоперационного мониторинга уровня креатинина. Немаловажно, что в качестве первичных конечных точек авторами были выбраны процент снижения креатинина и рСКФ в послеоперационном периоде, а не факт развития ОПП.

В 2016 г. Richard Egan и соавт. опубликовали результаты единственного на сегодняшний день проспективного когортного исследования для оценки риска ухудшения функции почек после ПТЭ по поводу ПГПТ, включавшего 62 пациентов. Несомненным преимуществом данной работы являлось использование критериев KDIGO 2012 для диагностики ОПП в послеоперационном периоде, однако малый размер выборки - и, как следствие, низкая частота развития интересующего исхода - не позволили авторам сделать выводов о факторах риска послеоперационного ОПП, а предложенная ими шкала стратификации риска развития этого осложнения является чисто эмпирической [53].

Отдельного внимания заслуживает недавняя работа T. Sato и соавторов, которая, благодаря разработке блестящей экспериментальной модели на

животных, проливает некоторый свет на возможный патогенез ухудшения функции почек после ПТЭ. В экспериментальной части работы авторами было продемонстрировано снижение экспрессии PTHR и белка Клото в клетках эпителия почечных канальцев крыс после тотальной ПТЭ, восстанавливаемое непрерывной инфузией 1-34 ПТГ в физиологической концентрации с помощью микропомпы. У частично нефрэктомированных животных без ПТЭ экспрессия PTHR также оказалась снижена, что авторы считают возможным экстраполировать на популяцию пациентов с ПГПТ, исходно имеющих ХБП, и чем, предположительно, может быть объяснено более значительное ухудшение функции почек в послеоперационном периоде после ПТЭ у этих больных. Интересно, что экспрессия Клото у нефрэктомированных крыс была значительно повышена по сравнению с контролем, что поддерживает гипотезу о роли Клото как нефропротективного фактора. В клинической части работы интерес вызывает выявленная связь развития ОПП с концентрацией в моче биомаркера тубулярного повреждения – белка, связывающего жирные кислоты L-FABP (fatty acid-binding protein). Концентрация L-FABP более 9,8 мг/г креатинина имела более высокую прогностическую значимость развития послеоперационного ОПП, чем рСКФ (AUC 100% и 83% соответственно). Авторы делают вывод о тубулярном генезе нарушения функции почек после ПТЭ и возможных рисках ОПП для пациентов, исходно имеющих тубулярные повреждения, с высокой степенью достоверности диагностируемые при помощи специфических биомаркеров. Второй важный вывод касается возможности предотвращения развития ОПП путем назначения препаратов ПТГ в послеоперационном периоде [155].

1.6. Заключение по обзору литературы.

Первичный гиперпаратиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Несмотря на попытки поиска идеального препарата для медикаментозной коррекции ПГПТ, хирургическое лечение остаётся наиболее эффективным методом лечения данной патологии. Несмотря на малоинвазивный характер вмешательства и благоприятный прогноз для выздоровления, у части

больных наблюдается ухудшение функции почек в раннем послеоперационном периоде. Развитие ОПП у больных, оперированных по поводу ПГПТ, не ассоциировано с традиционными факторами риска послеоперационного ухудшения функции почек. Особую актуальность проблема приобретает для пациентов, исходно имеющих ХБП на момент оперативного вмешательства – их количество достаточно велико, так как снижение функции почек считается одним из абсолютных показаний к оперативному лечению ПГПТ.

При анализе мировой литературы обнаружено крайне малое количество публикаций, посвященных развитию ОПП в раннем послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ [124, 53, 155]. Учитывая имеющиеся ограничения, ни одна из существующих работ не смогла приблизиться к пониманию факторов риска развития этого осложнения. Патогенетические механизмы развития ОПП после ПТЭ также остаются недостаточно изученными.

Всё вышеизложенное явилось основанием для дальнейшего изучения предикторов развития послеоперационного ОПП после хирургического вмешательства по поводу ПГПТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол настоящего исследования получил одобрение Комитета по биомедицинской этике Клиники Высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ (протокол № 10/19 от 17.10.19г). Работа проведена на базе Клиники Высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ.

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

Объектом настоящего исследования являлась функция почек в раннем послеоперационном периоде после выполнения паратиреоидэктомии. Предмет исследования – факторы риска развития острого почечного повреждения после выполнения паратиреоидэктомии. Субъекты исследования – пациенты, подвергающиеся оперативному лечению первичного гиперпаратиреоза.

Дизайн исследования можно охарактеризовать как ретроспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- выполнение успешной паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза,
- наличие сведений о пред- и постоперационной функции почек,
- наличие достоверных сведений об анамнезе.

Критерием исключения служил факт повторного выполнения ПТЭ.

2.2. Характеристика пациентов.

Отделение эндокринной хирургии Клиники ВМТ им. Н.И. Пирогова является крупнейшей профильной клиникой эндокринной хирургии в стране. Ежегодно на базе отделения проводится до 6000 (2019 год) оперативных вмешательств на органах эндокринной системы. В исследование были включены 290 пациентов, которым была выполнена ПТЭ по поводу ПГПТ в период с августа 2018 по сентябрь 2019 года. Основой для формирования базы данных послужила

систематизированная информация из электронных карт пациентов, проходивших лечение в отделении эндокринной хирургии, полученная из медицинской информационной системы «Эконбол-3». Данные электронных историй болезни включали электронные копии результатов амбулаторного обследования.

Медиана возраста прооперированных больных составила 59 лет [Q_1-Q_3: 50,3; 66,8; от 17 до 86]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 93,8% (272 из 290), доля мужчин составила 6,2% (18 из 290). Для оценки коморбидного фона была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) в модификации Миллера [119] как наиболее удобная для ретроспективного анализа в условиях нашего центра. В целом пациенты в нашем исследовании характеризовались невысокой коморбидностью: медиана индекса коморбидности, оцененная в баллах по шкале CIRS, составила 7 баллов [Q_1-Q_3: 5;9, от 2 до 15]. Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией была артериальная гипертензия, которая наблюдалась у 69% (200 из 290) пациентов. Напротив, ишемическая болезнь сердца была отмечена только у 10,7% (31 из 290) пациентов. Несмотря на то что диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) был установлен у 131 из 290 больных (45,2%), у подавляющего большинства ХСН была невысоких градаций: первой (28,2%, 37 из 131) или второй (71%, 93 из 131) стадий, согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); только у одного пациента имела место ХСН, соответствующая третьей стадии по Нью-Йоркской классификации. В качестве сопутствующей кардиотропной терапии наиболее часто использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) - препараты этой группы принимали 45,5% (132 из 290) пациентов. Примерно с одинаковой частотой назначались препараты групп антагонистов кальция (19,3%, 56 из 290), бета-блокаторов (24,1%, 70 из 290) и диуретики (20,7%, 60 из 290). Статины получали 14,1% (41 из 290) пациентов.

Распространённость сахарного диабета среди пациентов нашей выборки была невелика и составляла 9,7% (28 из 290). При этом более половины пациентов

имело инсулиннезависимую форму заболевания, а препараты метформина принимали 17 из 28 (60,7%) больных.

ХБП была диагностирована у 41 из 290 пациентов (14,1%). Несмотря на то что исходно рСКФ, сниженная менее 60 мл/мин/1,73 м^2, имела место у 46 пациентов из 290 (15,9%), диагноз ХБП был установлен только у 41 из них - в тех случаях, когда удавалось оценить персистенцию маркеров ХБП в течение не менее чем 3 месяцев, т.е. согласно критериям KDIGO [202]. При этом ХБП 2 стадии отмечалась у 7,3% (3 из 41) пациентов, 3 стадии – у 82,9% (34 из 41) пациентов, ХБП С4 – у 9,8% (4 из 41) пациентов. В структуре причин, приводящих к ХБП, закономерно преобладал хронический тубулоинтерстициальный нефрит - рисунок 2.1.

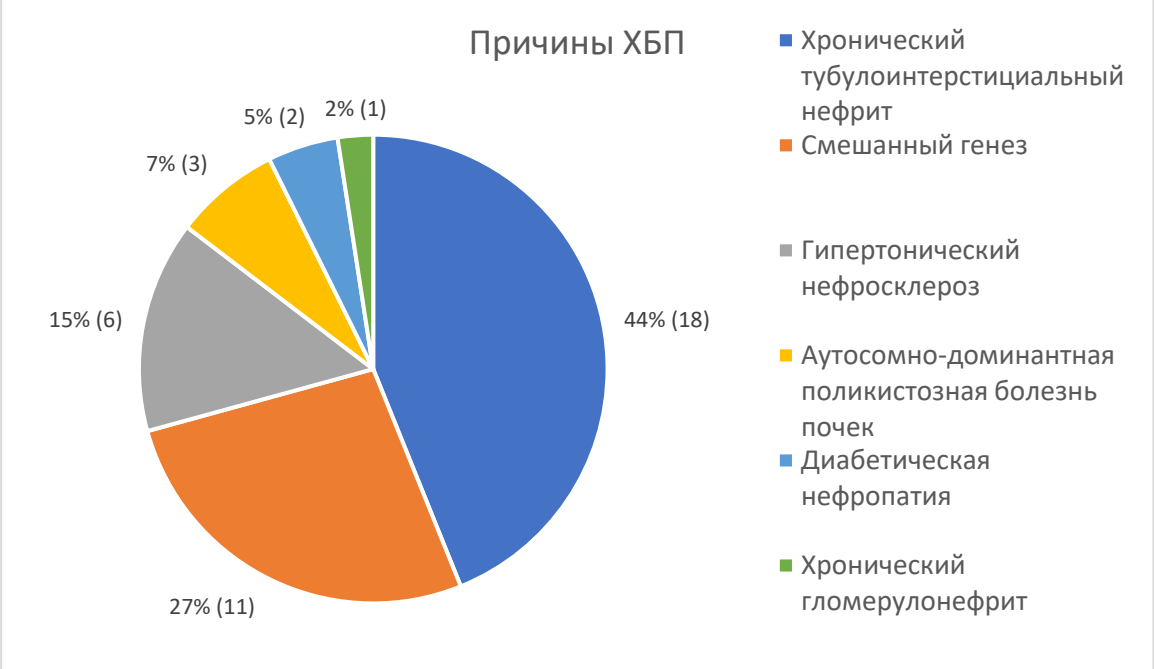

Рисунок 2.1. Структура причин ХБП в исследуемой выборке.

Сопутствующая анемия была отягощающим фактором у 9,3% (27 из 290) пациентов в нашей выборке.

В большинстве случаев (239 из 290, 82,4%) пациенты, направляемые для оперативного лечения ПГПТ, имели манифестную форму заболевания. Однако у 46 из 290 (15,9%) пациентов отсутствовали признаки поражения органов-мишеней

заболевания, т.о., была диагностирована асимптомная форма ПГПТ; а 5 из 290 (1,7%) пациентов демонстрировали фенотип нормокальциемического ПГПТ. Интересным для нас представлялось оценить частоту встречаемости ряда заболеваний, напрямую связанных с продолжительностью и тяжестью ПГПТ. Так, мочекаменной болезнью страдали 152 из 290 больных (52,4%), желчекаменной болезнью - 79 из 290 (27,2%). Значительно реже встречалась язвенная болезнь – 9,7% (28 из 290) случаев. Остеопения, которая определялась значением МПК в любой из трёх точек скелета (лучевая кость, бедренная кость, позвоночник) менее -1 стандартного отклонения (standard deviation, SD) по Т-критерию, была отмечена у 87,3% пациентов (178/204). При этом наличие малоэнергетических переломов в анамнезе имело место у 19,3% (56 из 290) пациентов. Несмотря на высокую распространённость поражения костной ткани, всего 8 пациентов (2,8%) получали постоянную антирезорбтивную терапию бифосфонатами.

2.3. Методы обследования.

Предоперационное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку лабораторных данных, результатов инструментального обследования (при их наличии). Все пациентам в рамках осмотра проводилось УЗИ ОЩЖ. При необходимости дополнительной визуализации пациентам было рекомендовано выполнение КТ области шеи с контрастированием, сцинтиграфия ОЩЖ.

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

- клинический анализ крови, скорость оседания эритроцитов;

- коагулограмму;

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

- определение гормонального статуса (ПТГ, тиреотропный гормон, кальцитонин);

- общий анализ мочи;

- антитела к Tr.pallidum, антитела к HCV, антитела к HIV, HBsAg;

- электрокардиография сердца;

- флюорографию;

- УЗИ органов брюшной полости и почек;

- при наличии язвенного анамнеза – фиброгастродуоденоскопия, при наличии патологии сердечно-сосудистой системы – эхокардиография, суточный мониторинг сердечного ритма, при указании на варикозную болезнь в анамнезе – дуплексное исследование вен нижних конечностей;

- консультацию терапевта;

- при наличии сопутствующих заболеваний – консультации соответствующих специалистов.

Предоперационное обследование на стационарном этапе включало повторный сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр пациентов. Лабораторно всем пациентам оценивали уровень ПТГ, ионизированного кальция крови, определяли группу крови и резус-фактор, при необходимости части пациентов повторно проводилось определение некоторых лабораторных показателей (клинический анализ крови, креатинин крови). С целью топической диагностики в день операции или накануне 16,6% (48 из 290) пациентов выполнялась КТ области шеи с применением контраста – так как она не была выполнена ранее на догоспитальном этапе. Также все пациенты осматривались анестезиологом с оценкой состояния перед хирургическим вмешательством согласно классификации ASA (American Society of Anaesthesiologists).

Для оценки почечной функции до операции использовалась формула расчета СКФ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula-2012 (CKD-EPI) [202]. У части пациентов для расчёта СКФ и в качестве базового значения для последующей установки диагноза ОПП и стадирования ОПП использовался уровень креатинина сыворотки, оцененный в день поступления в стационар (накануне операции), у остальных пациентов – результат догоспитального обследования (давностью не более 14 дней).

2.4. Оперативное вмешательство.

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена паратиреоидэктомия. Выполняли поперечный разрез длиной 2-4 см по передней поверхности без пересечения коротких мышц шеи и мобилизации подкожной клетчатки. Послойно обнажали щитовидную железу, исследовали ее на наличие патологических изменений. Визуализировали измененные околощитовидные железы и ипсилатеральный возвратный гортанный нерв. Селективную паратиреоидэктомию выполняли субфасциально, с перевязкой основных сосудов околощитовидных железы, микроскопической визуализацией возвратного гортанного нерва, при необходимости - нейромониторингом. Всем пациентам проводили интраоперационный мониторинг уровня ПТГ: оценивали уровень ПТГ до кожного разреза и после удаления пораженных ОЩЖ. Критерием эффективности оперативного вмешательства, согласно протоколу Майами [87], считали снижение ПТГ более чем на 50% через 10-15 мин после полного удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ. В случаях недостижения целевого снижения ПТГ операция дополнялась проведением одно- или двухсторонней ревизии шеи с визуализацией и удалением второй гиперфункционирующей ОЩЖ. Операцию завершали гемостазом, послойным ушиванием раны наглухо. Препарат удаленной околощитовидной железы отправляли на гистологическое исследование. ПТЭ является относительно непродолжительным оперативным вмешательством: медиана длительности операции составила 25 минут [Q_1-Q_3: 20; 38,8, от 10 до 90].

Всем пациентам проводился комбинированный эндотрахеальный наркоз. Периоперационная антибиотикопрофилактика не проводилась ввиду низкого риска инфекционных осложнений. При анализе длительности анестезии мы ограничивались временем, в течение которого пациент находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Медиана длительности ИВЛ составила 45 мин [Q_1-Q_3: 35; 60, от 15 до 115]. Среднее артериальное давление (САД) во время операции рассчитывалось по формуле: САД = (диастолическое давление*2 + систолическое давление)/3. Интраоперационная гипотензия (ИОГ) определялась нами как снижение САД менее 65 мм.рт.ст. Частота интраоперационного снижения

САД в нашей выборке была невелика и составляла 5,2% (15 из 290). Средняя продолжительность гипотонии также была невелика – медиана этого показателя составила 10 мин [Q_1-Q_3: 10; 15].

Все фрагменты удалённой ткани подвергались обязательному последующему гистологическому исследованию. У большинства пациентов (91,4%, 265 из 290) причиной ПГПТ была солитарная аденома ОЩЖ. У 25 (8,6%) пациентов в ходе операции было удалено две ОЩЖ, по результатам гистологического исследования удаленной ткани у 12 пациентов имела место аденома, у 13 – гиперплазия второй ОЩЖ. Вес ОЩЖ определялся путем взвешивания удаленной ткани в операционной, и составлял 0,8 гр [Q_1-Q_3: 0,5; 1,9]. Объём ОЩЖ рассчитывался на основании данных гистологического исследования с использованием формулы расчёта объёма эллипса: $V = 4/3\ \pi$ x (a) x (b) x (c), где a, b и c – линейные размеры аденомы. В случаях, когда удалялась вторая ОЩЖ, рассчитывался суммарный объем удаленной ткани ОЩЖ. В нашей выборке объём удаленной ткани ОЩЖ составлял 662 мм^3 [Q_1-Q_3: 367; 1571].

2.5. Послеоперационное ведение.

Лабораторное обследование в послеоперационном периоде включало определение ПТГ, ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-3 сутки после операции. Для расчета разности ПТГ и ионизированного кальция до/после операции брались минимальные значения этих показателей. Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [1] и определялось динамикой уровня ионизированного кальция крови. Уровень креатинина также определялся ежедневно в 1-3 сутки послеоперационного наблюдения, для расчета бралось максимальное значение показателя в 1-2 сутки. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012 как нарастание уровня креатинина сыворотки более, чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов (когда это было применимо) или повышение в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем [201]. При необходимости проводился контроль выпитой и выделенной жидкости с

ведением дневника диуреза. Пациенты, которым был установлен диагноз ОПП, получали консервативное лечение согласно рекомендациям [201].

2.6. Методы статистического анализа.

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± стандартное отклонение (M±SD). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего 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. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента или t-критерий Уэлча (в случае различия выборочных дисперсий). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовались показатели относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с расчетом границ 95% ДИ.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции ρ, его 95% доверительный интервал и p-значение. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

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 и специфичность, в качестве меры сопряженности – отношение шансов (odds ratio, OR). Для указанных оценок рассчитывали 95% доверительные интервалы. В случае, когда скрининговая информативность рассчитывалась для одного выбранного значения показателя (точки отсечения), использовали показатель скрининговой балансовой точности (SBA).

Многофакторный анализ факторов риска развития ОПП проводили при помощи бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные могут быть представлены как категориальными, так и количественными признаками. Модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \ ... + \ b_n x_n \ ,$$

где P – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 ... x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $b_0 ... b_n$ – коэффициенты регрессии.

Поскольку на первом этапе многофакторного анализа нашей целью было не прогнозирование риска ОПП, а оценка значимости определенных факторов с учетом других факторов риска, все предикторы включались в модель принудительно. Приводили оценку ОШ (экспоненту регрессионных коэффициентов), его 95%ДИ и p-значение.

При диагностике модели оценивали стандартизированные остатки и проводили тест на наличие значимой мультиколлинеарности с использованием

фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2. Качество модели (соответствие фактическим данным) оценивали при помощи критерия согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow). Долю объясненной дисперсии зависимой переменной определяли на основе значения псевдо-R^2 Найджелкерка (R_N).

На втором этапе многофакторного анализа перед нами стояла задача прогнозирования риска развития ОПП на основе значения предикторов. Для этого мы включали в модель наиболее значимые факторы, выявленные на предыдущих этапах исследования, а затем упрощали её путем последовательного удаления предикторов из полной модели с учётом статистики Вальда. Затем повторно проводили диагностику модели.

Для наиболее эффективной обратной классификации пациентов (определения их в группу высокого/низкого риска развития ОПП) проводили ROC-анализ предсказанных моделью значений. При этом выбирали оптимальное пороговое значение предсказанного значения вероятности ОПП, обладающего наибольшей дискриминационной способностью на основе индекса Юдена.

Для поиска способов снизить риск ОПП у лиц, отнесенных к группе повышенного риска, было важно соотнести силу влияния предикторов на вероятность ОПП. Однако, количественные признаки измерены в разных шкалах, что не позволяет напрямую сопоставить силу влияния на риск ОПП изменения этих признаков на единицу, путем анализа полученных оценок ОШ при использовании этих предикторов в нативном виде. Для преодоления данного ограничения нами была применена процедура стандартизации предикторов:

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

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

Таким образом мы оценили влияние на вероятность ОПП различных предикторов, которые были выражены в одних и тех же единицах (т.е. изменение вероятности ОПП на единицу изменчивости предиктора).

Для оценки связи разности значений ПТГ до и после операции (ΔПТГ) с другими количественными показателями нами была применена линейная регрессия.

Статистический анализ и визуализация полученных результатов проводились с использованием программ GraphPad Prism v.8.0.1 (разработчик - GraphPad Software) и IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation). Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Селективная паратиреоидэктомия является относительно малоинвазивным, кратковременным хирургическим вмешательством, лишенным таких традиционных факторов риска развития ОПП, как управляемая гипотония, применение ИК, больших доз рентгенконтрастных препаратов. Это обстоятельство позволяет сокращать пребывание в специализированном стационаре эндокринной хирургии для проведения ПТЭ до 1-2 суток, а в ряде стран существует практика амбулаторного её выполнения. Вместе с тем это означает и отсутствие настороженности в отношении развития послеоперационного ОПП даже при исходно имеющихся традиционных факторах риска развития этого осложнения. В связи с этим, нашей первой задачей был анализ частоты встречаемости, а также выявление факторов риска развития ОПП после ПТЭ.

3.1. Частота развития острого повреждения почек.

Распространённость ОПП после ПТЭ трудно поддаётся оценке ввиду отсутствия рутинного мониторинга функции почек в послеоперационном периоде. Нами была обнаружена высокая частота развития ОПП в послеоперационном периоде у оперированных по поводу ПГПТ пациентов, которая составила 36,6% (106/290). У большинства пациентов с ОПП имела место 1 стадия заболевания – 93,39 % (99/106), ОПП 2 стадии отмечалось у 5,66% больных (6/106), ОПП 3 стадии развилось у 1 пациента из 106 (0,9%).

Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 93,8% (272/290), доля мужчин составила 6,2% (18/290). Такое распределение пациентов по полу закономерно и может быть объяснено особенностью эпидемиологии ПГПТ как заболевания, поражающего преимущественно женщин постменопаузального возраста. Медиана возраста всех пациентов составила 59 лет [Q_1-Q_3: 50; 67], женщин – 59,5 [Q_1-Q_3: 51; 67], мужчин – 56,5 [Q_1-Q_3: 37,25; 60,75]. Таким образом,

различия возраста мужчин и женщин находились близко к пороговому уровню статистической значимости, но, тем не менее, были статистически значимы – p=0,0381.

Распространенность ОПП у женщин составила 36,03% (98/272), у мужчин – 44,44% (8/18). При этом не наблюдалось различий частоты развития ОПП в зависимости от пола (RR=0,81 [95%ДИ 0,52; 1,49], OR=0,7 [95%ДИ 0,67; 1,82], p=0,64).

Хорошо известно, что риск ОПП повышается с увеличением возраста. Это связано с закономерным возрастным снижением СКФ, а также с рядом других взаимосвязанных причин: неблагоприятным коморбидным фоном, приемом большого количества лекарственных препаратов, сниженным функциональным статусом пожилых пациентов и др. В нашей выборке ОПП встречалось чаще у пациентов старшей возрастной группы (60 и более лет – пожилой возраст, согласно классификации ВОЗ [203]): RR=1,4 [95%ДИ 1,04; 1,93], OR=1,72 [95%ДИ 1,06; 2,83], p=0,0265. Медиана возраста у пациентов с ОПП составила 62,5 лет [Q_1-Q_3: 55; 69], без ОПП – 58 лет [Q_1-Q_3: 48; 66], p= 0,0053. (рисунок 3.1). При оценке зависимости вероятности развития ОПП от возраста была получена следующая ROC-кривая (рисунок 3.19). Площадь под полученной ROC-кривой для возраста составила 0,598 [95%ДИ 0,53; 0,67], p=0,0053. Значение возраста в точке «cut-off» (т.е. точке, обеспечивающей наибольшие значения чувствительности и специфичности) составило 56,5 лет. При выбранном разделяющем значении возраста чувствительность (Se) составляла 0,698 [95%ДИ 0,61; 0,78], специфичность (Sp) – 0,462 [95%ДИ 0,39; 0,53], показатель скрининговой балансовой точности (SBA) составил 0,58, p=0,0075. Соответственно, пациенты в возрасте 57 полных лет и старше имеют повышенный риск развития ОПП: RR=1,56 [95%ДИ 1,1; 2,2], OR=1,99 [95%ДИ 1,2; 3,2].

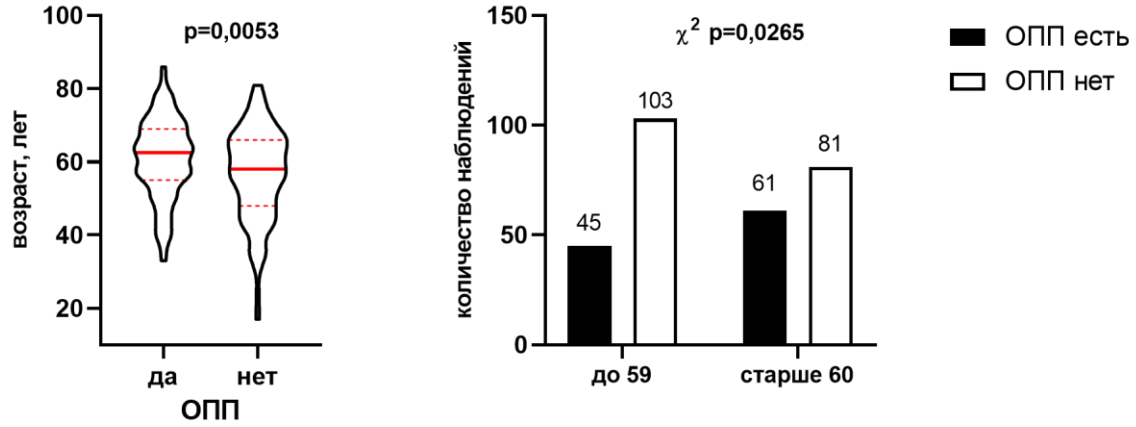

Рисунок 3.1. Слева: сравнение возраста исследуемых в группах (с ОПП и без ОПП). Критерий Манна-Уитни. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака. Справа: частота встречаемости ОПП в разных возрастных группах.

Мы не отметили статистически значимой связи частоты тяжести ОПП и возрастной группы: в группе пациентов младше 60 лет ОПП 1 стадии наблюдалось в 88,89% случаев (40/45), ОПП 2 и 3 стадий – в 11,11% (5/45); в группе пациентов 60 и более лет ОПП 1 стадии развилось у 96,72% (59/61), а ОПП 2 и 3 стадий – у 3,28% (2/61) больных (RR=0,9 [95%ДИ 0,79; 1,02], OR=0,27 [95%ДИ 0,053; 1,39], p=0,132).

В большинстве случаев ОПП протекало без развития олигурии - 90,6% случаев (96/106), частота олигурической формы составила 9,4% (10/106).

У женщин неолигурическая форма ОПП была отмечена в 91,8% случаев (90/98), олигурическая – в 8,2% случаев (8/98); среди мужчин частота неолигурической формы составляла 75% (6/8), олигурической формы – 25% (2/8). Статистической значимости связи формы ОПП (олигурическая/неолигурическая) с полом отмечено не было - RR=0,33 [95%ДИ 0,1; 1,3], OR=0,27 [95%ДИ 0,05; 1,5], p=0,165.

Нами не было установлено статистически значимой связи формы ОПП и возрастной группы: среди пациентов в возрасте менее 60 лет частота развития неолигурической формы ОПП составила 88,89% (40/45), олигурической формы –

11,11% (5/45); у пациентов 60 лет и старше частота развития неолигурического и олигурического ОПП составила 91,8% (56/61) и 8,2% (5/61) соответственно (RR=1,36 [95%ДИ 0,44; 4,1], OR=1,4 [95%ДИ 0,42; 4,7], p=0,7).

Течение ОПП 1 стадии чаще не сопровождалось снижением диуреза: развитие олигурии наблюдалось у 5% (5/99) пациентов этой группы, у 95% пациентов (94/99) диурез оставался сохранным. Закономерно чаще олигурия встречалась у пациентов с более тяжелой формой ОПП (2 и 3 стадий) – в 5 случаях из 7 (71,4%), в то время как сохранный диурез имел место у 2 пациентов из 7 в этой группе (28,6%). Риск развития олигурии в случае прогрессирования ОПП до 2-3 стадии был существенно выше: RR=14,1 [95%ДИ 5,07; 35,5], OR=47 [95%ДИ 6,4; 252,3], p<0,0001. (рисунок 3.2)

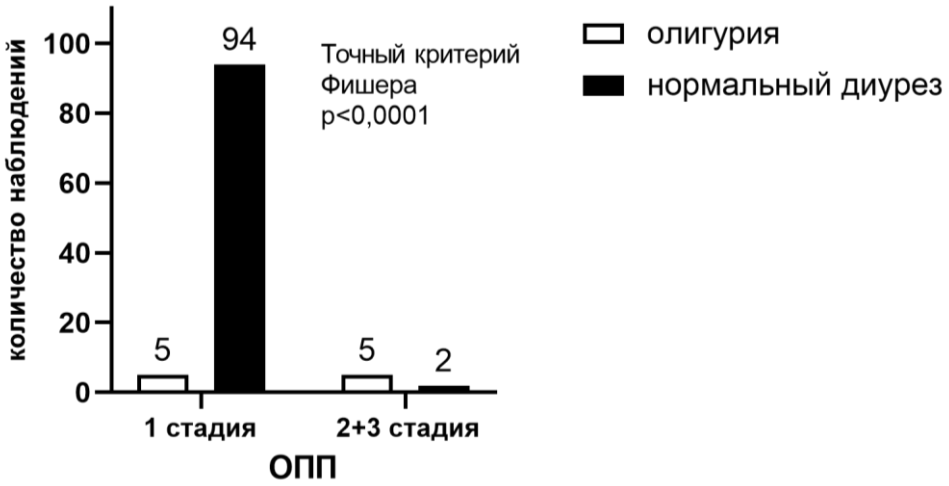

Рисунок 3.2. Связь олигурии и стадий ОПП.

В анализ сравнения длительности послеоперационного наблюдения мы включали только тех пациентов, которым оперативное вмешательство было проведено в начале недели (с понедельника по среду) – в остальных случаях продолжительность пребывания в стационаре в основном определялась причинами парамедицинского характера. Медианы длительности послеоперационного наблюдения у пациентов с ОПП и без ОПП составили 1 день [Q_1-Q_3: 1; 2, от 1 до 8] и 1 день [Q_1-Q_3: 1; 1, от 1 до 7] соответственно, p<0,0001. Таким образом, несмотря на то, что большинство пациентов в обеих группах были выписаны спустя сутки

после выполнения операции, продолжительность послеоперационного койко-дня была статистически значимо больше в группе пациентов с ОПП.

3.2. Факторы риска острого повреждения почек.

Оцениваемые нами факторы риска можно условно разделить на 1) специфические (в контексте нашего исследования) факторы, связанные непосредственно с ПГПТ и оперативным вмешательством; 2) факторы, связанные с исходным состоянием почек; 3) преморбидные факторы.

3.2.1. Преморбидные факторы.

Медиана индекса массы тела (ИМТ) пациентов с ОПП была несколько больше (28,25 кг/м^2 [Q_1-Q_3: 25; 33], от 17,7 до 53) по сравнению с пациентами без ОПП (27,3 кг/м^2 [Q_1-Q_3: 24,2; 30,1], от 16,3 до 43,8), p=0,0336 (рисунок 3.3). Несмотря на то что различия формально были статистически значимы, клиническая значимость этой связи неочевидна: разность медиан составила всего 1,4 кг/м^2 [95%ДИ 0,1; 2,7]. При оценке зависимости вероятности развития ОПП от ИМТ была получена следующая ROC-кривая (рисунок 3.19). Площадь под полученной ROC-кривой для значений ИМТ составила 0,575 [95%ДИ 0,51; 0,64], p=0,0336. Значение ИМТ в точке «cut-off» составило 27,8 кг/м^2. При выбранном разделяющем значении ИМТ Se составляла 0,546 [95%ДИ 0,47; 0,62], Sp – 0,604 [95%ДИ 0,51; 0,69], SBA - 0,575, p=0,0138. Пациенты с ИМТ более 27,8 кг/м^2 имеют более высокий риск развития ОПП: RR=1,28 [95%ДИ 1,05; 1,5], OR=1,84 [95%ДИ 1,1; 2,9].

При анализе частоты развития ОПП в группах пациентов с различными значениями ИМТ, сгруппированными согласно классификации ВОЗ [203] (до 24,9 кг/м^2 – норма, от 25 до 29,9 кг/м^2 – избыточная масса тела, свыше 30 кг/м^2 – ожирение), статистически значимых различий обнаружено не было (p=0,2558). Доля пациентов с ожирением среди пациентов с ОПП была несколько выше, чем среди пациентов без ОПП – 38,7% (41/106) против 30,1% (55/183) соответственно,

однако факт наличия ожирения статистически значимо на риск развития ОПП не влиял (RR=1,16 [95%ДИ 0,96; 1,43], OR=1,47 [95%ДИ 0,89; 2,4], p=0,1336).

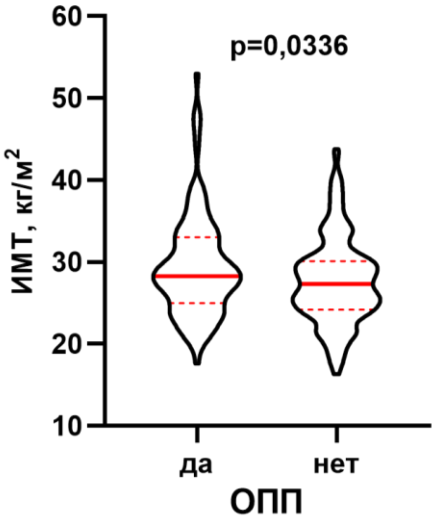

Рисунок 3.3. Сравнение ИМТ в исследуемых группах с ОПП и без ОПП. Критерий Манна-Уитни. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака.

Тяжесть коморбидного фона, выраженная в баллах по шкале CIRS, влияла на риск развития ОПП статистически значимо: медианы значений балльной оценки в группах пациентов с ОПП и без ОПП составили 8 баллов [Q_1-Q_3: 6; 9, от 2 до 15] и 7 баллов [Q_1-Q_3: 5; 8, от 2 до 14] соответственно, p=0,0028 (рисунок 3.4). Полученные различия побудили нас более подробно рассмотреть связь отдельных нозологий как компонентов коморбидного фона с риском развития ОПП.

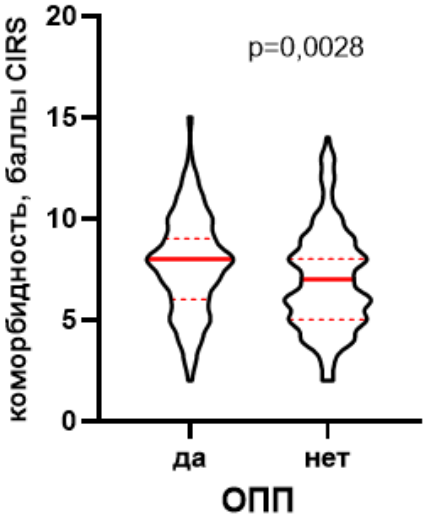

Рисунок 3.4. Сравнение коморбидности исследуемых, оцененной в баллах по шкале CIRS, в группах с ОПП и без ОПП. Критерий Манна-Уитни. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака.

Артериальная гипертензия встречалась у 77,4% (82 из 106) пациентов с ОПП и у 64,1% (118 из 184) пациентов без ОПП – рисунок 3.5. Наличие АГ в анамнезе существенно повышало риск развития ОПП: RR=1,54 [95%ДИ 1,07; 2,28], OR=1,91 [95%ДИ 1,1; 3,3], p=0,019. Более половины всех пациентов с АГ (66%, 132 из 200) принимали препараты групп иАПФ и БРА для контроля артериального давления. Факт приема иАПФ/БРА увеличивал риск развития ОПП: RR=1,54 [95%ДИ 1,14; 2,1], OR=1,98 [95%ДИ 1,2; 3,2], p=0,0053. Однако при более детальном анализе связи ОПП с приемом иАПФ/БРА в подгруппе пациентов с АГ статистической значимости влияния приема этой группы препаратов на риск развития ОПП выявлено не было: RR=1,2 [95%ДИ 0,94; 1,5], OR=1,58 [95%ДИ 0,86; 2,9], p=0,14.

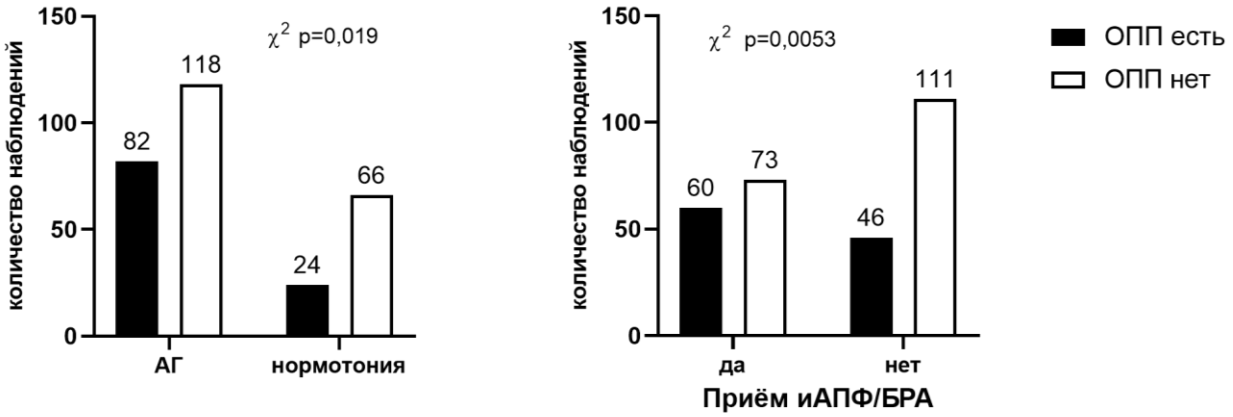

Рисунок 3.5. Частота развития ОПП в зависимости от наличия у пациентов АГ (слева), от сопутствующего приёма иАПФ/БРА (справа).

Нами не было выявлено статистически значимых связей риска ОПП с приёмом в качестве сопутствующей терапии препаратов групп блокаторов кальциевых каналов (p=0,1616), бета-блокаторов (p=0,1229), статинов (p=0,2915), дезагрегантов (p=0,2614), метформина (p=0,3317). Доля пациентов, принимающих

диуретики, среди пациентов с ОПП была несколько выше, чем среди пациентов без ОПП: 26,4% (28/106) против 17,4% (32/184), однако данные различия не достигли уровня статистической значимости (RR=1,38 [95% ДИ 0,98; 1,87], OR=1,7 [95%ДИ 0,96; 2,99], p=0,0677).

Наличие у пациентов сахарного диабета (СД) и ишемической болезни сердца (ИБС) статистически незначимо увеличивало риск развития ОПП: RR=1,17 [95%ДИ 0,72; 1,73], OR=1,29 [95%ДИ 0,62; 2,7], p=0,51 для каждого из заболеваний. Также не было нами выявлено связи предсуществующей ХСН с риском развития ОПП – p=0,7318.

Анемия, будучи известным фактором риска, несколько увеличивала риск ОПП и в нашей выборке: RR=1,6 [95%ДИ 1,05; 2,2], OR=2,36 [95%ДИ 1,1; 5,3], p=0,0313 – рисунок 3.6. Несмотря на это, уровень гемоглобина в группах пациентов с ОПП и без ОПП различался незначительно: 135 г/л [Q_1-Q_3: 127; 146] против 138 г/л [Q_1-Q_3: 131; 146] соответственно, p=0,065. Разность медиан составила 3 г/л [95%ДИ 0; 6].

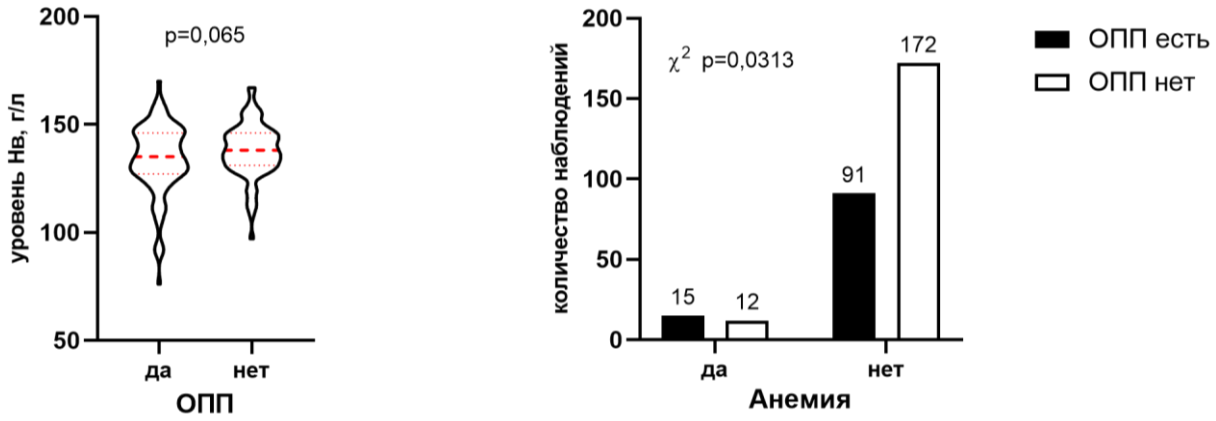

Рисунок 3.6. Слева: уровень гемоглобина в группах пациентов (с ОПП и без ОПП). Критерий Манна-Уитни. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака. Справа: сравнение частоты ОПП в группах в зависимости от наличия анемии.

Ещё одним хорошо известным фактором риска ухудшения почечной функции является применение рентгенконтрастных препаратов (РКС). С целью

топической диагностики части пациентов (48 из 290, 16,6%), включенных в наше исследование, была выполнена компьютерная томография области шеи с контрастированием в день операции или днём ранее. Во всех случаях объём используемого контрастного препарата был одинаков и составлял 100 мл. Факт применения РКС статистически значимо не влиял на риск развития ОПП: RR=1,3 [95%ДИ 0,85; 2,14], OR=1,49 [95%ДИ 0,77; 2,9], p=0,245.

3.2.2. Факторы, связанные с исходной функцией почек.

Одним из наиболее значимых факторов риска развития ОПП в общей популяции является предсуществующая хроническая болезнь почек, в связи с чем оценка распространённости её в нашей выборке представляла для нас особый интерес. Стоит упомянуть о том, что в терапевтической практике достаточно редко устанавливается диагноз ХБП 1 и 2 стадий – это является уделом специализированных нефрологических стационаров, и главным образом касается пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом хронического гломерулонефрита, протекающего без снижения функции почек, - изолированно или в рамках системной патологии. Пациенты с ПГПТ рутинно наблюдаются эндокринологом и при необходимости терапевтом, и диагноз ХБП чаще всего устанавливается на основании персистирующего снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 – то есть, ХБП С3 и выше градаций. В исследуемой нами выборке предсуществующая ХБП была отягощающим фактором у 19 из 106 больных с ОПП (17,9%) и у 22 из 184 пациентов без ОПП (12%).

Риск ОПП не различался у пациентов с исходно имеющейся ХБП и без неё: RR=1,33 [95%ДИ 0,88; 1,86], OR=1,6 [95%ДИ 0,82; 3,04], p=0,1601. Также не было отмечено статистически значимой связи риска ОПП и предсуществующей стадии ХБП (p=0,451).

Медианы рСКФ в группе пациентов с ОПП и без ОПП составляли 84,45 мл/мин/1,73м^2 [Q_1-Q_3: 65,5; 96,6] и 76,6 мл/мин/1,73м^2 [Q_1-Q_3: 64,9; 90,6] соответственно, p=0,118. При оценке зависимости вероятности развития ОПП от рСКФ была получена следующая ROC-кривая (рисунок 3.19). Площадь под

полученной ROC-кривой для значений рСКФ составила 0,555 [95%ДИ 0,48; 0,63], p=0,1179.

Для более детального анализа связи исходной рСКФ и ОПП мы разделили пациентов на группы в зависимости от величины рСКФ: более 60 мл/мин/1,73м^2 и менее 60 мл/мин/1,73м^2. При сравнении частоты развития ОПП в группах пациентов с разной исходной рСКФ статистически значимых различий получено не было (p=0,4656) – рисунок 3.7. Таким образом, пациенты как с сохранной, так и со сниженной СКФ в одинаковой степени могут быть подвержены риску развития послеоперационного ОПП.

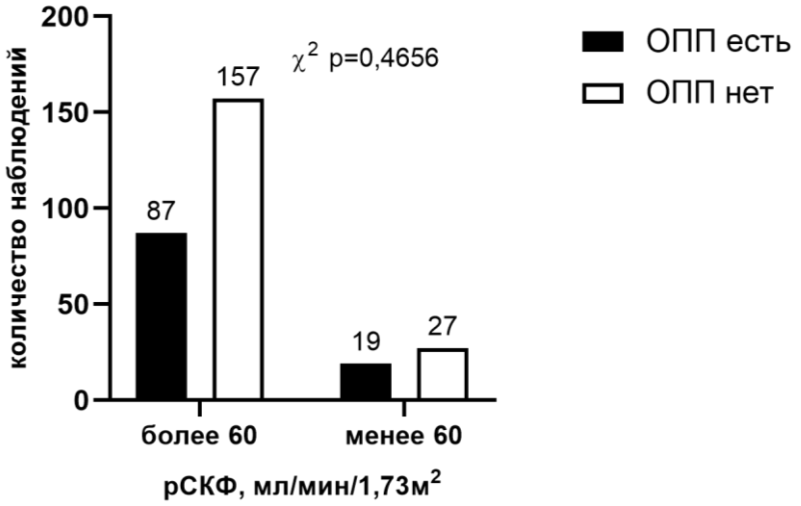

Рисунок 3.7. Сравнение частоты развития ОПП в группах пациентов с различной исходной рСКФ.

Маркером, достоверно отражающим наличие и степень предсуществующего почечного повреждения, является протеинурия. Результаты общего анализа мочи, выполненного предоперационно, были доступны у 239 из 290 пациентов в нашей выборке. Протеинурия наблюдалась значительно чаще у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП: 17% (15/88) против 5,3% (8/151) соответственно – рисунок 3.8. Риск ОПП был существенно выше у пациентов с наличием белка в моче: RR=1,9 [95%ДИ 1,19; 3,54], OR=3,67 [95%ДИ 1,5; 8,73], p=0,0061. При этом

лишь 5 пациентов из 23 (21,7%) с наличием протеинурии имели рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

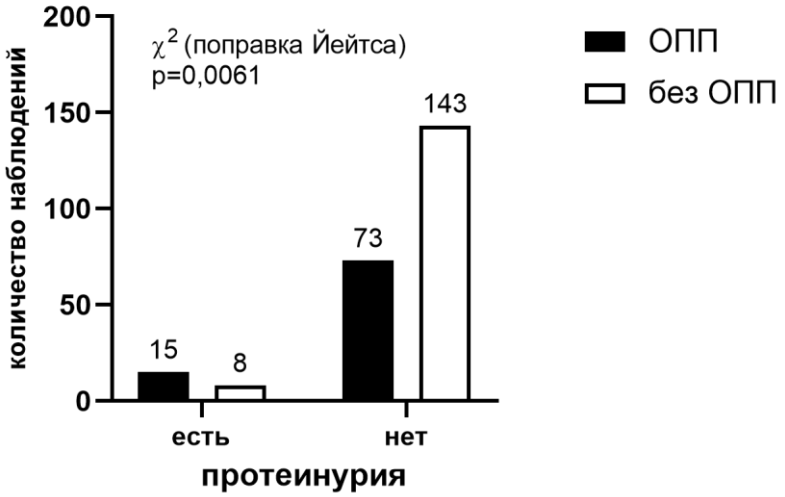

Рисунок 3.8. Зависимость частоты развития ОПП от наличия протеинурии.

Одним из важных факторов риска развития ОПП является интраоперационная гипотония. При анализе динамики интраоперационного АД мы посчитали целесообразным ограничиться временем, в течение которого пациент находится на ИВЛ, так как в этот период времени гемодинамика наиболее вариабельна. Медиана продолжительности ИВЛ составила 45 мин [Q_1-Q_3: 35; 60]. В нашем исследовании частота ИОГ, определенной как значение среднего АД менее 65 мм.рт.ст., была невелика, что связано с малоинвазивным характером хирургического вмешательства и сравнительно небольшой продолжительностью операции. В группе пациентов с ОПП ИОГ наблюдалась в 5,7% (6/106) случаев, без ОПП – в 4,9% (9/184) случаев; факт развития ИОГ не влиял на развитие ОПП (RR=1,1 [95% ДИ 0,5; 1,8], OR=1,17 [95% ДИ 0,4; 3,2], p=0,79). Также невелика была и продолжительность гипотонии – медиана этого показателя составила 10 мин [Q_1-Q_3: 10; 15]. При сравнении медиан минимального значения САД в группах пациентов с ОПП и без ОПП статистически значимых различий также выявлено не было: 72 мм.рт.ст. [Q_1-Q_3: 68; 78] против 73 мм.рт.ст. [Q_1-Q_3: 70; 78], p=0,33. Продолжительность операции была сопоставима в группах пациентов с ОПП и без ОПП (30 мин [Q_1-Q_3: 20; 45] против 25 мин [Q_1-Q_3: 20; 35], p=0,409).

3.2.3. Ассоциированные с ПГПТ факторы риска.

При анализе зависимости риска развития ОПП от уровня ПТГ до операции нами было установлено, что медиана концентрации ПТГ у пациентов с ОПП была существенно выше: 17,75 пмоль/л [Q_1-Q_3: 12; 24,2] против 13,8 пмоль/л [Q_1-Q_3: 10,2; 19,6] у пациентов без ОПП, p=0,0004 (рисунок 3.9). При оценке зависимости вероятности развития ОПП от предоперационного уровня ПТГ была получена следующая ROC-кривая – рисунок 3.20. Площадь под полученной ROC-кривой для значений ПТГ составила 0,625 [95%ДИ 0,56; 0,69], p=0,0004. Значение ПТГ в точке «cut-off» составило 16,95 пмоль/л. При выбранном разделяющем значении ПТГ Se составляла 0,679 [95%ДИ 0,61; 0,74], Sp – 0,557 [95%ДИ 0,46; 0,65], SBA - 0,618, p<0,0001. Пациенты с исходным уровнем ПТГ более 16,95 пмоль/л имеют более высокий риск развития ОПП: RR=1,45 [95%ДИ 1,2; 1,8], OR=2,66 [95%ДИ 1,62; 4,3].

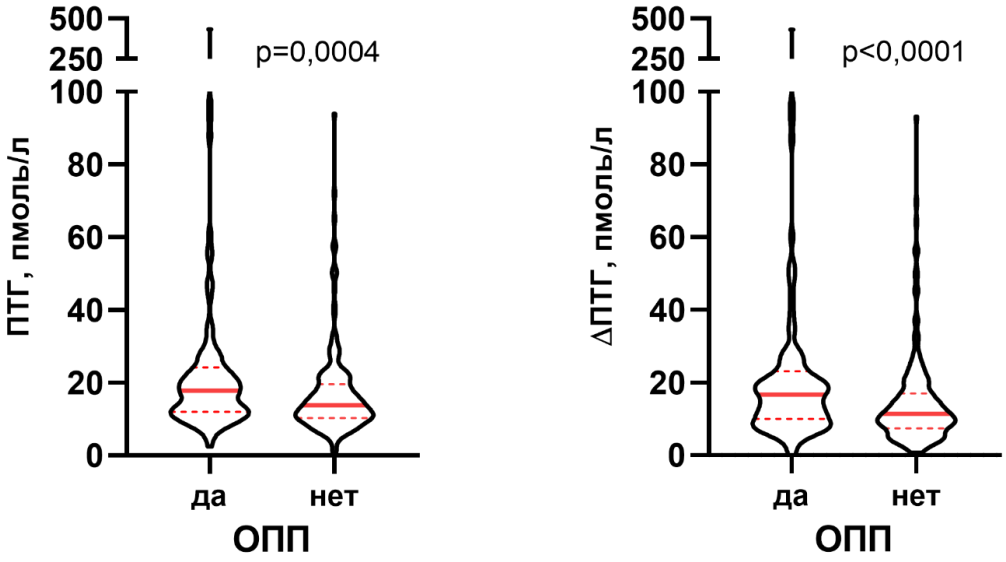

Рисунок 3.9. Уровень ПТГ до операции (слева) и разность ПТГ до/после операции (справа) в группах пациентов с ОПП и без ОПП. Критерий Манна-Уитни. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака.

Большие значения ПТГ закономерно наблюдались у пациентов с большим объёмом удаленной ткани ОЩЖ (ρ=0,353 [95% ДИ 0,25; 0,45], p<0,0001), а также с весом аденомы (ρ=0,505 [95% ДИ 0,37; 0,62], p<0,0001) и максимальным линейным её размером (ρ=0,353 [95% ДИ 0,24; 0,45], p<0,0001). Все эти показатели, отражающие тяжесть и давность заболевания, тесно связаны между собой: нами были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи высокой тесноты между объёмом удалённой ОЩЖ и её весом (ρ=0,866 [95% ДИ 0,82; 0,9], p<0,0001), объёмом ОЩЖ и её максимальным линейным размером (ρ=0,896 [95% ДИ 0,87; 0,92], p<0,0001), весом ОЩЖ и её максимальным линейным размером (ρ=0,855 [95% ДИ 0,8; 0,9], p<0,0001) (рисунок 3.10).

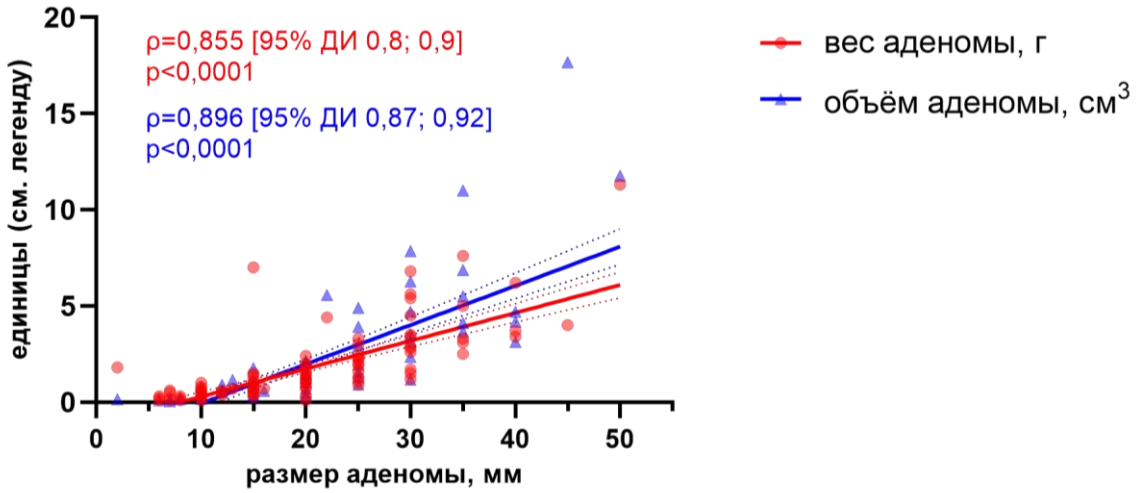

Рисунок 3.10. Взаимосвязь размера аденомы ОЩЖ и веса аденомы, объёма аденомы. Критерий Спирмена. Приведена оценка линейной связи, точками указаны границы 95% ДИ.

Для применения в рутинной практике наибольшую ценность имеет максимальный размер аденомы, так как этот показатель может быть легко оценен с помощью ультразвукового исследования или компьютерной томографии. У пациентов с ОПП медиана максимального размера аденомы ОЩЖ была больше: 20 мм [Q_1-Q_3: 10; 25] против 15 мм [Q_1-Q_3: 10; 20] у пациентов без ОПП, p=0,0184 (рисунок 3.11). При оценке зависимости вероятности развития ОПП от значений

максимального размера аденомы ОЩЖ была получена следующая ROC-кривая – рисунок 3.20. Площадь под полученной ROC-кривой для значений размера ОЩЖ составила 0,582 [95%ДИ 0,51; 0,65], p=0,02. Значение максимального размера аденомы в точке «cut-off» составило 16,5 мм. При выбранном разделяющем значении размера ОЩЖ Se составляла 0,628 [95%ДИ 0,56; 0,7], Sp – 0,547 [95%ДИ 0,45; 0,64], SBA – 0,588, p=0,0037. При исходном размере аденомы более 16,5 мм риск развития ОПП увеличивался: RR=1,31 [95%ДИ 1,09; 1,59], OR=2,04 [95%ДИ 1,26; 2,6].

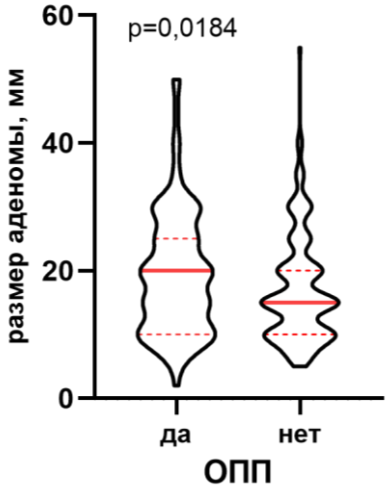

Рисунок 3.11. Сравнение значений максимального линейного размера аденомы ОЩЖ в группах пациентов (с ОПП и без ОПП). Критерий Манна-Уитни. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака.

ПТЭ приводила к снижению уровня ПТГ на 1 сутки после операции с 14,8 пмоль/л [Q_1-Q_3: 10,7; 21,5] до 1,7 пмоль/л [Q_1-Q_3: 0,9; 3,3], p<0,0001 – рисунок 3.12. Дооперационный уровень ПТГ и выраженность его снижения (ΔПТГ) коррелировали сильно: ρ=0,96 [95% ДИ 0,95; 0,97], p<0,0001. Высокие значения разности ПТГ до/после операции были ассоциированы с риском развития ОПП: медиана ΔПТГ у пациентов с ОПП составила 16,7 пмоль/л [Q_1-Q_3: 10; 23] против 11,35 пмоль/л [Q_1-Q_3: 7,4; 17] у пациентов без ОПП, p<0,0001 (рисунок 3.9). При оценке зависимости вероятности развития ОПП от ΔПТГ была получена следующая ROC-кривая – рисунок 3.20. Площадь под полученной ROC-кривой для

значений ΔПТГ составила 0,64 [95%ДИ 0,57; 0,71], p<0,0001. Значение ΔПТГ в точке «cut-off» составило 15,55 пмоль/л. При выбранном разделяющем значении ΔПТГ Se составляла 0,712 [95%ДИ 0,64; 0,77], Sp – 0,528 [95%ДИ 0,43; 0,62], SBA - 0,62, p<0,0001. Пациенты с ΔПТГ более 15,55 пмоль/л имеют более высокий риск развития ОПП: RR=1,49 [95%ДИ 1,22; 1,86], OR=2,77 [95%ДИ 1,67; 4,53].

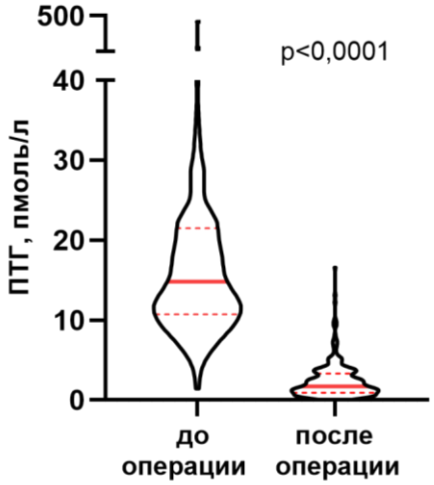

Рисунок 3.12. Динамика уровня ПТГ после выполнения ПТЭ. Тест Уилкоксона. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака.

У пациентов с высокими значениями ПТГ наблюдались более высокие предоперационные значения как общего (ρ=0,509 [95% ДИ 0,36; 0,63], p<0,0001), так и ионизированного кальция (ρ=0,432 [95% ДИ 0,33; 0,52], p<0,0001) – рисунок 3.13. При этом связь общего кальция с уровнем ПТГ до ПТЭ была теснее, чем ионизированного – p=0,0134.

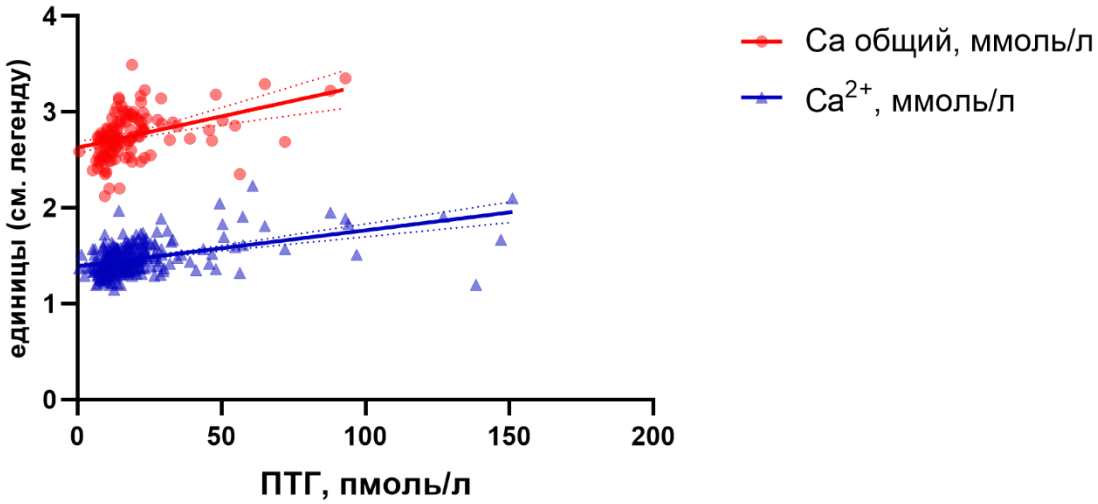

Рисунок 3.13. Корреляция предоперационных значений общего и ионизированного кальция с уровнем ПТГ. Критерий Спирмена. Приведена оценка линейной связи, точками указаны границы 95% ДИ.

Средний уровень общего кальция сыворотки до операции был несколько выше в группе пациентов с ОПП – 2,83±0,29 ммоль/л против 2,71±0,22 ммоль/л в группе пациентов без ОПП, данные различия достигли уровня статистической значимости (p=0,0158) – рисунок 3.14. Разность средних составила 0,113 ммоль/л [95% ДИ 0,02; 0,2]. При оценке зависимости вероятности развития ОПП от уровня общего кальция была получена следующая ROC-кривая – рисунок 3.20. Площадь под полученной ROC-кривой для значений общего кальция составила 0,616 [95%ДИ 0,51; 0,72], p=0,0292. Значение общего кальция в точке «cut-off» составило 2,83 пмоль/л. При выбранном разделяющем значении уровня общего кальция Se составляла 0,754 [95%ДИ 0,64; 0,84], Sp – 0,481 [95%ДИ 0,35; 0,61], SBA – 0,618, p=0,0073. При значении предоперационного общего кальция более 2,83 ммоль/л риск развития ОПП увеличивался: RR=1,63 [95%ДИ 1,13; 2,5], OR=2,83 [95%ДИ 1,33; 5,9].

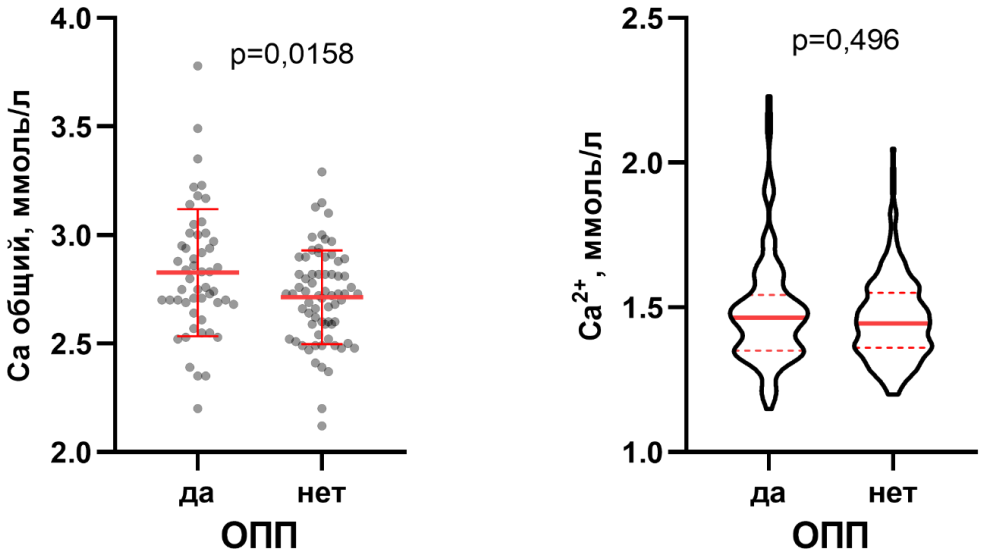

Рисунок 3.14. Слева: сравнение значений общего кальция в группах пациентов (с ОПП и без ОПП). t-критерий Стьюдента. Приведены распределение, среднее значение, стандартное отклонение среднего. Справа: сравнение значений ионизированного кальция в группах пациентов (с ОПП и без ОПП). Критерий Манна-Уитни. Приведены распределение, медиана и интерквартильный размах.

При анализе частоты развития ОПП в группах пациентов с различными предоперационными значениями общего кальция сыворотки, сгруппированными согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ПГПТ [1] (гиперкальциемия легкой степени – уровень общего кальция менее 3,0 ммоль/л, средней/тяжелой степени – 3,0 ммоль/л и более), были получены статистически значимые различия. Совокупная доля пациентов с гиперкальциемией средней и тяжелой степени среди пациентов с ОПП была выше, чем у пациентов без ОПП – 25% (13/52) против 7,25% (7/69) соответственно. Факт наличия среднетяжелой/тяжелой гиперкальциемии статистически значимо влиял на риск развития ОПП: RR=1,91 [95%ДИ 1,22; 2,69], OR=4,28 [95%ДИ 1,39; 11,38], p=0,0092 – рисунок 3.15.

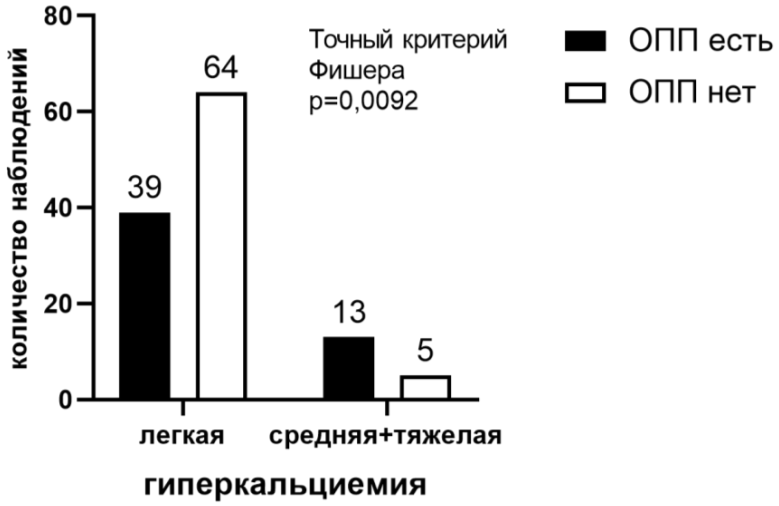

Рисунок 3.15. Сравнение частоты развития ОПП в группах пациентов с различным уровнем общего кальция сыворотки до операции.

При сравнении медиан значений ионизированного кальция в группах пациентов с ОПП и без ОПП статистически значимых различий получено не было (1,47 ммоль/л [Q_1-Q_3: 1,35; 1,54] против 1,45 [Q_1-Q_3: 1,36; 1,55] соответственно, p=0,496) – рисунок 3.14.

ПТЭ приводила к снижению уровня ионизированного кальция сыворотки на 1 сутки с 1,45 ммоль/л [Q_1-Q_3: 1,35; 1,55, от 1,15 до 2,23] до 1,23 ммоль/л [Q_1-Q_3: 1,16; 1,31, от 0,88 до 1,86], p<0,0001. Однако при анализе зависимости риска развития ОПП от степени снижения ионизированного кальция статистически значимой связи нами получено не было (p=0,3706) – рисунок 3.16.

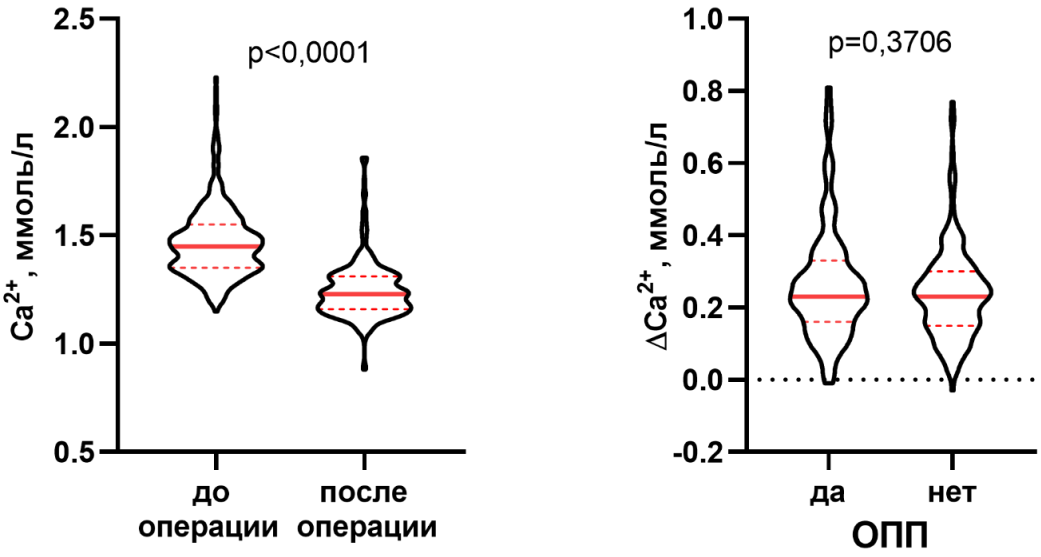

Рисунок 3.16. Слева: динамика уровня Ca^{2+} после выполнения ПТЭ. Тест Уилкоксона. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака. Справа: разность уровней Ca^{2+} до/после выполнения ПТЭ в группах пациентов и ОПП и без ОПП. Критерий Манна-Уитни. Приведены распределение, медиана и интерквартильный размах.

Длительно существующий ПГПТ ведёт к поражению органов-мишеней, основными из которых являются почки, костная система, желудочно-кишечный тракт. Наличие костных и/или висцеральных проявлений заболевания является абсолютным показанием к оперативному лечению. В связи с этим мы проанализировали частоту наиболее распространённых ассоциированных с ПГПТ органных поражений, а также их связь с основными лабораторными показателями и влияние на риск развития ОПП.

Почки являются одними из основных органов-мишеней при ПГПТ: повышенный уровень ПТГ ведет к развитию гиперкальциурии и нефролитиаза у больных. Закономерно, что в нашей выборке наличие конкрементов почек отмечалось более чем у половины пациентов (56,9%, 165 из 290). Развитию МКБ были подвержены пациенты с более высокими значениями ПТГ: медианы ПТГ в группах пациентов с ОПП и без ОПП составили 15,5 пмоль/л [Q_1-Q_3: 11,5; 21,95] и 13,8 пмоль/л [Q_1-Q_3: 9,8; 19,3] соответственно, p=0,0308. Разность медиан ПТГ составила 1,9 пмоль/л [95%ДИ 0,2; 3,6]. В то же время нами не было отмечено связи МКБ с уровнем общего и ионизированного кальция (p=0,97, p=0,1138 соответственно). Нефролитиаз отмечался у 65 пациентов с ОПП (61,3%) и 100 пациентов (54,4%) без ОПП. Однако, наличие МКБ в анамнезе статистически значимо не влияло на риск развития ОПП: RR=0,83 [95%ДИ 0,6; 1,1], OR=0,75 [95%ДИ 0,47; 1,2], p=0,248 (рисунок 3.17).

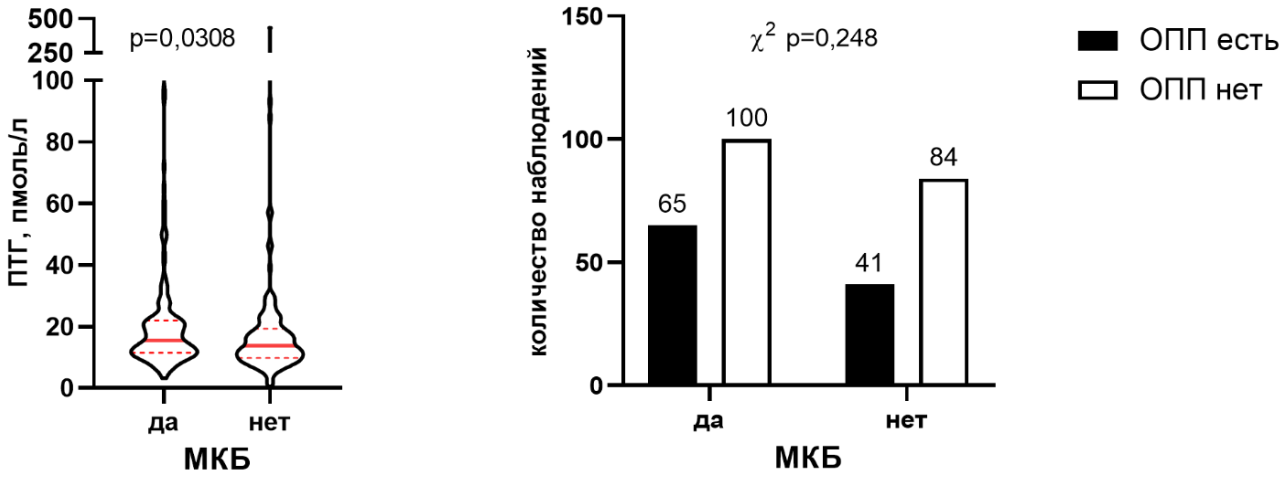

Рисунок 3.17. Слева: сравнение уровней ПТГ до операции в группах пациентов (с наличием МКБ и без). Критерий Манна-Уитни. Приведены распределение, медиана и интерквартильный размах. Справа: частоты развития ОПП в группах пациентов с наличием мочекаменной болезни и без.

Остеопения, отражающая тяжесть вовлечения костной системы, и определяемая как значение МПК менее -1 SD по Т-критерию в любой из трёх точек изменения (бедро, позвоночник, лучевая кость), имела место у 87,3% (178/204) пациентов в нашей выборке. Факт остеопении влиял на риск ОПП статистически незначимо: RR=1,06 [95%ДИ 0,62; 1,62], OR=1,1 [95%ДИ 0,5; 2,5], p=0,81. Медиана значений ПТГ в группе пациентов с наличием остеопении была несколько выше, чем в группе пациентов без остеопении: 15,65 пмоль/л [Q_1-Q_3: 11,48; 22,63] против 13,4 пмоль/л [Q_1-Q_3: 9,5; 18,68], однако эти различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,0914). При анализе связи остеопении со значениями общего и ионизированного кальция до операции статистически значимых различий получено не было (p=0,1983, p=0,6436).

Одним из характерных симптомов костных нарушений при ПГПТ являются малоэнергетические переломы. В нашем исследовании переломы в анамнезе имели 19,3% (56/290) пациентов. При сравнении медиан МПК в группах пациентов с наличием переломов в анамнезе и без переломов были получены статистически значимые различия: -2,9 SD [Q_1-Q_3: -3,6; -2,1] против -2,5 SD [Q_1-Q_3: -3; -1,3], p=0,031 – рисунок 3.18. Разность медиан значений МПК в группах составила 0,7

SD [95%ДИ 0,1; 1,5]. Факт наличия переломов в анамнезе статистически значимо не влиял на риск развития ОПП (p=0,2754).

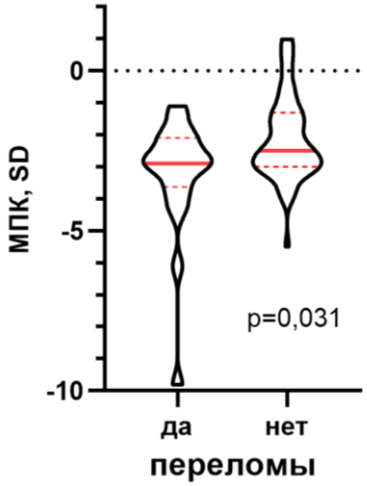

Рисунок 3.18. Сравнение значений МПК в группах пациентов с наличием малоэнергетических переломов в анамнезе и без. Критерий Манна-Уитни. Приведены распределение, медиана и интерквартильный размах.

При анализе связи переломов со значениями ПТГ, общего и ионизированного кальция статистически значимых различий получено не было (p=0,7027, p=0,1386, p=0,0562 соответственно).

Среди заболеваний, ассоциированных с ПГПТ, описаны также поражения желудочно-кишечного тракта – ЖКБ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. ЖКБ встречалась у 27,2% (79/290) пациентов в нашем исследовании, язвенные поражения слизистой ЖКТ – у 9,7% (28/289) пациентов. Нами не было установлено статистически значимых связей обоих заболеваний с основными лабораторными показателями, а также с риском развития ОПП (p=0,1817 для ЖКБ, p=0,7632 для язвенной болезни).

Суммируя вышесказанное, ни одно из ассоциированных с длительным течением ПГПТ заболеваний или состояний не являлось независимым предиктором развития послеоперационного ОПП. Более того, при анализе связи ОПП с фенотипической формой заболевания (манифестная, мягкая, нормокальциемическая) статистически значимых различий также выявлено не

было (p=0,3099). Можно сделать вывод, что риску развития ОПП в равной степени подвержены все пациенты с ПГПТ, вне зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания.

3.3. Заключение по главе.

Таким образом, однофакторный анализ показал, что статистически значимыми факторами риска развития ОПП после ПГПТ являются: коморбидность, возраст пациентов, ИМТ, наличие в анамнезе артериальной гипертензии и анемии, протеинурия, предоперационный уровень ПТГ и высокие значения разности ПТГ до/после операции, линейный размер аденомы ОЩЖ, предоперационный уровень общего кальция сыворотки, но не исходная рСКФ.

Несмотря на то, что AUC-ROC для ряда количественных признаков была статистически значима, её значение не превышало 0,64 – рисунки 3.19, 3.20. При этом максимальные значения были у ПТГ (AUC-ROC 0,625), ΔПТГ (0,64) и общего кальция сыворотки (0,616), что обеспечивало Se и Sp 0,679 и 0, 557, 0,712 и 0,528, 0,754 и 0,481 соответственно. При этом многие факторы неразрывно связаны между собой. Существующая ныне потребность в стратификации пациентов определяет необходимость разработки прогностической шкалы балльной оценки риска развития послеоперационного ОПП после ПТЭ при ПГПТ.

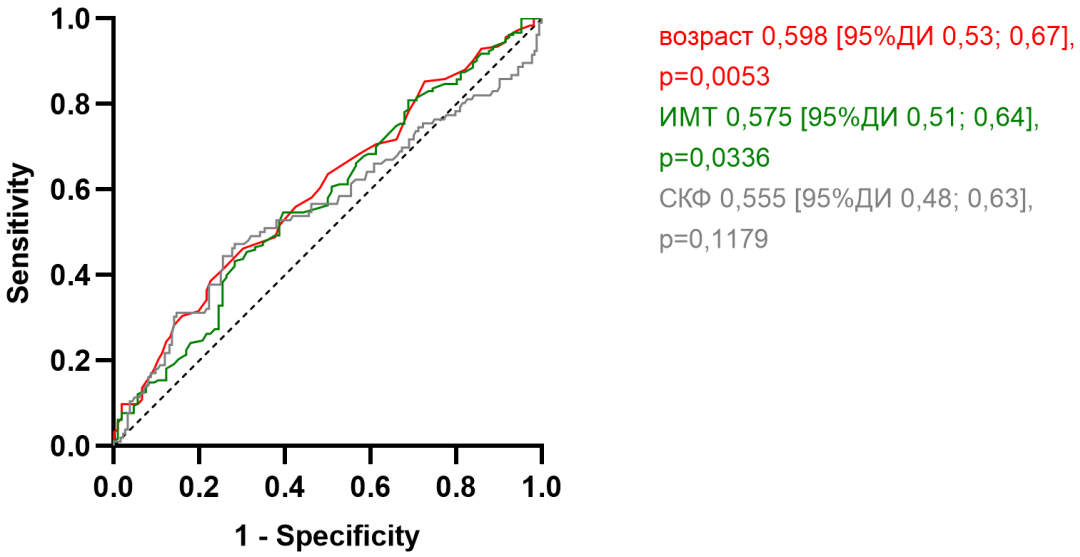

Рисунок 3.19. ROC-кривые для количественных признаков – потенциальных преморбидных факторов риска ОПП.

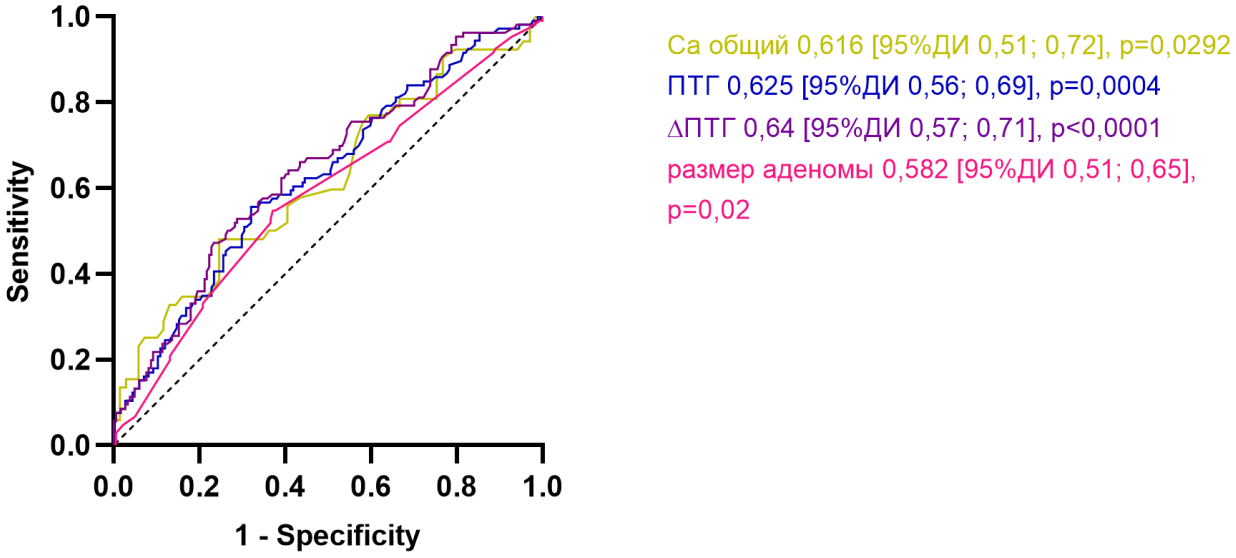

Рисунок 3.20. ROC-кривые для количественных признаков – ПГПТ-ассоциированных факторов риска ОПП.

ГЛАВА 4. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Наша работа была главным образом направлена на снижение риска развития ОПП после ПТЭ у пациентов с первичными гиперпаратиреозом. Ключом к решению этой задачи нам представляется детальный анализ факторов, способствующих развитию ОПП. В 3 главе нами был проведен однофакторный анализ. Мы установили, что статистически значимыми факторами риска являются: возраст пациентов (p=0,0053), ИМТ (p=0,0336), тяжесть коморбидного фона (p=0,0028), наличие в анамнезе артериальной гипертензии (p=0,019) и анемии (p=0,0313), протеинурия (p=0,0061), предоперационный уровень ПТГ (p=0,0004) и высокие значения разности ПТГ до/после операции (p<0,0001), линейный размер аденомы ОЩЖ (p=0,0184), предоперационный уровень общего кальция сыворотки (p=0,0158). Вместе с тем необходимо учитывать, что различные факторы связаны между собой, а также с интересующим нас исходом – острым почечным повреждением - сложной сетью причинной-следственных связей. Каждый пациент с ПГПТ, у которого планируется ПТЭ, неизбежно подвержен совокупному влиянию целого ряда факторов риска. Для выявления наиболее важных из них, с учетом других ассоциированных факторов, мы применили многофакторный анализ. Для простоты изложения мы выделили следующие группы факторов риска: коморбидный фон, связанные с исходной функцией почек факторы, ассоциированные с ПГПТ факторы.

4.1. Компоненты коморбидного фона как факторы риска острого повреждения почек.

Наиболее важными из известных потенциальных неспецифических факторов риска ОПП являются возраст, ИМТ и коморбидный фон, косвенно оцененный нами при помощи шкалы CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) в модификации Миллера. Одним из преимуществ использования этой шкалы является возможность оценки влияния возраста на риск ОПП в многофакторном анализе как внешнего фактора,

не интегрированного в шкалу оценки коморбидного фона. Мы построили модель логистической регрессии, объясняющей лишь небольшую долю дисперсии зависимой переменной – риска развития ОПП (R_N^2=0,084), но тем не менее, статистически значимую: χ^2=18,3, *df*=4, p=0,001. Экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи коморбидного фона и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
Пол (м/ж)	0,59	0,21; 1,69	0,328
Возраст, г	1,03	1,01; 1,06	0,018
ИМТ, кг/м^2	1,06	1,01; 1,12	0,018
Коморбидность, баллы CIRS	1,03	0,91; 1,17	0,66
Константа	0,022		<0,001

Как видно из таблицы 4.1, независимыми факторами риска ОПП являются возраст и индекс массы тела, но не коморбидный фон (выраженный в баллах по шкале CIRS). Корреляционная матрица не выявила сильных корреляционных зависимостей между предикторами с модулем коэффициента корреляции более 0,7.

Факт отсутствия связи ОПП и коморбидного фона заслуживает более детального рассмотрения. Мы включили в многофакторный анализ заболевания, в значительной степени отягощающие коморбидный фон: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), анемию (таблица 4.2). Полученная регрессионная модель была статистически значимой: χ^2=28,8, *df*=8, p<0,001. Исходя из значения R^2 Найджелкерка, модель описывает 13% дисперсии зависимой переменной - вероятности развития ОПП.

Таблица 4.2. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи отдельных компонентов коморбидного фона и риска развития ОПП.

Фактор	ОШ (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
Возраст, г	1,05	1,02; 1,08	0,001
ИМТ, кг/м^2	1,07	1,02; 1,13	0,004
АГ, есть/нет	1,29	0,33; 1,95	0,497
ИБС, есть/нет	0,81	0,45; 2,53	0,634
ХСН, есть/нет	0,6	0,32; 1,12	0,107
СД, есть/нет	0,96	0,42; 2,22	0,931
ХОБЛ, есть/нет	0,81	0,26; 2,5	0,708
Анемия, есть/нет	3,41	1,41; 8,23	0,007
Константа	0,004		<0,001

Исходя из экспонент оценок регрессионных коэффициентов, представляющих собой отношение шансов, приведенных в таблице 4.2, среди включенных в модель заболеваний только анемия оказывала статистически значимое влияние на риск развития ОПП, что согласуется и с результатами, полученными в однофакторном анализе. Несмотря на то что в однофакторном анализе наличие в анамнезе артериальной гипертензии существенно повышало риск развития ОПП, при включении в многофакторную модель АГ влияла на риск ОПП незначимо.

Ещё одним заболеванием, которое вносит существенный вклад в коморбидный фон, является хроническая болезнь почек. Не вызывает сомнений, что нарушения структуры и функции почек любой, даже легкой степени не только влияют на здоровье per se, но и являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, функциональных и когнитивных нарушений, часто встречающихся, например, у лиц пожилого возраста [202]. Кроме того, общепризнанно, что у пациентов с ХБП повышен и риск развития ОПП. В нашей выборке по результатам, полученным в однофакторном анализе, наличие ХБП не было ассоциировано с повышением риска развития ОПП. При включении ХБП в многофакторный анализ наряду с другими компонентами, определяющими коморбидный фон, была получена статистически значимая модель (χ^2=28,8, *df*=9,

p=0,001), описывающая 13% дисперсии зависимой переменной – риска развития ОПП (R_N^2=0,13), однако, как большинство включенных заболеваний, ХБП статистически значимо не влияла на риск развития ОПП – значения OR и значимость коэффициентов регрессии приведены в таблице 4.3. Как и в предыдущей модели, только возраст, ИМТ и наличие анемии являлись независимыми предикторами развития ОПП.

Таблица 4.3. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи компонентов коморбидного фона, включая ХБП, и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
Возраст, г	1,05	1,02; 1,08	0,002
ИМТ, кг/м^2	1,07	1,02; 1,13	0,005
АГ, есть/нет	1,29	0,62; 2,69	0,492
ИБС, есть/нет	0,81	0,33; 1,95	0,632
ХСН, есть/нет	0,59	0,31; 1,12	0,106
Сахарный диабет, есть/нет	0,96	0,42; 2,2	0,959
ХОБЛ, есть/нет	0,81	0,26; 2,53	0,719
Анемия, есть/нет	3,38	1,38; 8,2	0,008
ХБП, есть/нет	1,06	0,5; 2,23	0,88
Константа	0,004		<0,001

Отдельно стоит выделить группу заболеваний, также вносящих некоторый вклад в коморбидный фон, но связанных непосредственно с ПГПТ и косвенно отражающих длительность и тяжесть течения заболевания. К висцеральным проявлениям ПГПТ относятся мочекаменная болезнь, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки. Проявлениями ПГПТ со стороны костной системы являются прогрессирующее снижение МПК от легкой остеопении вплоть до выраженного остеопороза, факт наличия переломов в анамнезе. Мы построили модель, включающую вышеперечисленные заболевания-

проявления ПГПТ, которая была статистически значима: χ^2=21,1, *df*=5, p=0,001, и описывала 33,1% дисперсии зависимой переменной - риска развития ОПП (R_N^2=0,331). Экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи заболеваний-проявлений ПГПТ и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
МКБ, есть/нет	5,37	1,53; 18,84	0,009
ЖКБ, есть/нет	0,37	0,11; 1,28	0,116
Язвенная болезнь, есть/нет	2,45	0,64; 9,4	0,193
Переломы, есть/нет	5,6	1,4; 22,4	0,015
МПК, SD	1,9	1,19; 3,03	0,007
Константа	0,6		0,424

Таким образом, в многофакторной модели среди факторов, отражающих проявления ПГПТ, значимыми являются мочекаменная болезнь, наличие малоэнергетических переломов в анамнезе и минимальное значение МПК, измеренной в одной из трех точек скелета (бедро, позвоночник, лучевая кость). В противоположность этому, в однофакторном анализе существенного влияния ассоциированных с ПГПТ заболеваний на риск развития ОПП выявлено не было.

4.2. «Почечные» факторы риска острого повреждения почек.

Среди факторов, непосредственно отражающих функцию почек или оказывающих влияние на неё, наиболее важными являются наличие в анамнезе ХБП, МКБ, протеинурия, косвенно отражающая предсуществующее хроническое тубулярное повреждение, а также факт введения РКС. В многофакторном анализе модель, включающая перечисленные предикторы, оказалась значимой: χ^2=19,1, *df*=5, p=0,002, и описывала 10,5% дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,105).

Экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи основных «почечных факторов» (включая ХБП) и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
Возраст, г	1,03	1,01; 1,06	0,013
ХБП, есть/нет	1,41	0,62; 3,18	0,414
МКБ, есть/нет	1,16	0,66; 2,06	0,606
Протеинурия, есть/нет	3,45	1,34; 8,93	0,011
Введение РКС, есть/нет	0,53	0,24; 1,18	0,12
Константа	0,07		0,001

Как видно из таблицы 4.5, среди включенных в модель факторов только наличие протеинурии оказывало статистически значимое влияние на риск развития ОПП – аналогично результатам, полученным в однофакторном анализе.

Поскольку факт наличия ХБП не всегда означает снижение почечной функции, мы построили также модель, включающую рСКФ в качестве предиктора риска ОПП. Из модели исключен возраст, так как этот показатель учтён в формуле расчёта СКФ. Полученная регрессионная модель хотя и являлась формально статистически значимой (χ^2=12,4, *df*=4, p=0,015), объясняла лишь небольшую долю дисперсии зависимой переменной (R_N^2=0,069). Экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи основных «почечных факторов» (включая рСКФ) и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,01	0,995; 1,03	0,195
МКБ, есть/нет	1,38	0,78; 2,43	0,269
Протеинурия, есть/нет	3,66	1,44; 9,3	0,006
Введение РКС, есть/нет	0,66	0,3; 1,44	0,294
Константа	0,21		0,021

Таким образом, включение рСКФ вместо ХБП значимо не меняло модель – единственным независимым предиктором ОПП оставалось наличие протеинурии.

Помимо рентгенконтрастных средств, среди лекарственных препаратов, оказывающих потенциальное влияние на функцию почек в периоперационном периоде, рассматриваются иАПФ/БРА, блокаторы кальциевых каналов (БКК), статины. Непосредственное влияние иАПФ/БРА и препаратов группы антагонистов кальциевых каналов на внутрипочечный кровоток определяется их вазодилатирующим действием на эфферентную и афферентную артериолы клубочка соответственно. В однофакторном анализе факт приема иАПФ/БРА увеличивал риск развития ОПП. При включении приема иАПФ/БРА в многофакторный анализ была получена была получена статистически значимая модель (χ^2=25,1, *df*=5, p<0,001), описывающая 13,6% дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,136). OR для коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.7.

Таблица 4.7. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных факторов», включая прием иАПФ/БРА, и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,02	1,0; 1,03	0,042
МКБ, есть/нет	1,37	0,77; 2,46	0,286
Протеинурия, есть/нет	4,31	1,64; 11,35	0,003

Введение РКС, есть/нет	0,56	0,25; 1,26	0,159
Прием иАПФ/БРА, есть/нет	2,84	1,58; 5,12	0,001
Константа	0,072		0,001

Исходя из данных, приведенных в таблице 4.7, среди включенных в модель предикторов риск развития ОПП статистически значимо увеличивали протеинурия и прием иАПФ/БРА. В данной модели влияние исходной рСКФ на риск ОПП имело уровень значимости, близкий к пограничному, но, тем не менее, было статистически значимо.

Регрессионная модель, полученная при включении в многофакторный анализ приема БКК, также была статистически значимой (χ^2=14,9, *df*=5, p=0,011), однако описывала сравнительно небольшую долю дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,083). В таблице 4.8 приведены экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость.

Таблица 4.8. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных факторов», включая прием БКК, и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,01	1,0; 1,03	0,107
МКБ, есть/нет	1,33	0,75; 2,36	0,325
Протеинурия, есть/нет	3,99	1,55; 10,3	0,004
Введение РКС, есть/нет	0,65	0,3; 1,43	0,288
Прием БКК, есть/нет	1,75	0,88; 3,48	0,11
Константа	0,15		0,008

Как видно из представленных в таблице 4.8 данных, в полученной регрессионной модели лишь протеинурия являлась значимым фактором риска

развития ОПП. Факт приёма БКК влиял на риск развития ОПП статистически не значимо, аналогично результатам, полученным в однофакторном анализе. Таким образом, из наиболее распространённых антигипертензивных препаратов прием пациентами иАПФ, но не антагонистов кальция, увеличивал риск развития ОПП в нашей выборке.

Основываясь на результатах исследований, демонстрировавших влияние диуретических препаратов на риск развития послеоперационного ОПП [205], мы включили в регрессионный анализ факт длительного приёма диуретиков любой группы (петлевые, тиазидные/тиазидоподобные, калий-сберегающие диуретики). Полученная модель являлась статистически значимой: χ^2=17,5, *df*=5, p=0,004, и описывала 9,7% дисперсии зависимой переменной (R_N^2=0,097). OR для коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных факторов», включая прием диуретиков, и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,01	1,0; 1,03	0,101
МКБ, есть/нет	1,38	0,78; 2,46	0,269
Протеинурия, есть/нет	3,66	1,42; 9,43	0,007
Введение РКС, есть/нет	0,6	0,27; 1,34	0,213
Прием диуретиков, есть/нет	2,23	1,11; 4,44	0,023
Константа	0,139		0,006

Стоит отметить, что в однофакторном анализе доля пациентов, принимавших диуретики, была несколько выше в группе пациентов с ОПП, хотя данные различия и не достигли необходимого уровня статистической значимости (p=0,0677). Как следует из таблицы 4.9, в многофакторной модели факт хронического приема

препаратов группы диуретиков существенно увеличивал риск развития ОПП. Однако при построении модели, учитывающей в качестве возможных факторов риска как прием диуретиков, так и прием иАПФ/БРА, последнее оказывалось более значимым предиктором ухудшения почечной функции в нашей выборке - экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.10. Данная регрессионная модель была статистически значимой: χ^2=26,1, *df*=6, p<0,001, и описывала 14,1% дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,141).

Таблица 4.10. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных факторов», включая прием диуретиков и иАПФ/БРА, и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,02	1,0; 1,04	0,035
МКБ, есть/нет	1,38	0,77; 2,47	0,285
Протеинурия, есть/нет	4,26	1,61; 11,3	0,003
Введение РКС, есть/нет	0,55	0,24; 1,23	0,146
Прием диуретиков, есть/нет	1,48	0,7; 3,13	0,304
Прием иАПФ/БРА, есть/нет	2,53	1,35; 4,74	0,004
Константа	0,066		0,001

В связи с существующими противоречивыми литературными данными о роли статинов в профилактике периоперационного и контраст-индуцированного ОПП [191, 211], для нас представлялось интересным оценить возможность влияния регулярного приема препаратов этой группы на риск ухудшения почечной функции в послеоперационном периоде. Регрессионная модель, полученная в результате включения факта длительного приёма статинов в модель с «почечными»

факторами риска, являлась статистически значимой: χ^2=13,1, *df*=5, p=0,022, и объясняла 7,3% дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,073). OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.11.

Таблица 4.11. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных факторов», включая прием статинов, и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,01	1,0; 1,03	0,164
МКБ, есть/нет	1,38	0,77; 2,47	0,264
Протеинурия, есть/нет	3,6	1,42; 9,16	0,007
Введение РКС, есть/нет	0,67	0,3; 1,47	0,312
Прием статинов, есть/нет	1,38	0,7; 2,89	0,39
Константа	0,182		0,015

Таким образом, как в однофакторном анализе, так и в многофакторной модели, учитывающей «почечные» факторы риска, нами не было выявлено протективного влияния статинов на риск развития ОПП.

В числе факторов, влияющих на развитие послеоперационного ОПП, немаловажным является снижение интраоперационного САД, ухудшающее перфузию почек. Мы построили модель логистической регрессии, включающую факт развития интраоперационной гипотонии наряду с другими «почечными» факторами риска ОПП. Данная регрессионная модель статистически значима: χ^2=25,1, *df*=6, p<0,001, и описывает 13,6% дисперсии зависимой переменной (R_N^2=0,136). Экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных факторов» с учетом интраоперационной гипотонии и риска развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,02	1,0; 1,03	0,042
МКБ, есть/нет	1,38	0,76; 2,5	0,289
Протеинурия, есть/нет	4,29	1,61; 11,4	0,004
Введение РКС, есть/нет	0,56	0,25; 1,26	0,159
Прием иАПФ, есть/нет	2,83	1,57; 5,11	0,001
Интраоперационная гипотония, есть/нет	1,05	0,28; 3,9	0,945
Константа	0,001		0,072

Исходя из экспонент оценок регрессионных коэффициентов, представляющих собой отношение шансов, приведенных в таблице 4.12, среди включенных в модель предикторов риска развития ОПП значимыми оставались только протеинурия, факт приема иАПФ/БРА и величина предоперационной рСКФ. Факт ИОГ статистически значимо не влиял на риск ОПП, что было продемонстрировано нами также и в однофакторном анализе.

Факт ИОГ определяется значением минимального САД во время операции, однако её продолжительность, а также время, проведённое пациентом на ИВЛ, также могут влиять на риск развития ОПП. Регрессионная модель, включающая данные интраоперационные показатели в качестве предикторов, оказалась статистически не значимой: χ^2=3,02, *df*=3, p=0,389, и описывала незначительную часть дисперсии зависимой переменной (R_N^2=0,014).

Мы включили предоперационные «почечные» факторы и интраоперационные факторы риска в общую модель логистической регрессии, которая была статистически значимой: χ^2=27,1, *df*=8, p=0,001, и описывала 14,6% дисперсии зависимой переменной (R_N^2=0,146). В таблице 4.13 приведены

экспоненты оценок регрессионных коэффициентов и их статистическая значимость.

Таблица 4.13. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных» и интраоперационных факторов с риском развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,02	1,0; 1,04	0,035
МКБ, есть/нет	1,35	0,74; 2,45	0,325
Протеинурия, есть/нет	4,38	1,64; 11,7	0,003
Введение РКС, есть/нет	0,54	0,24; 1,21	0,134
Прием иАПФ/БРА, есть/нет	2,72	1,5; 4,95	0,001
Минимальное САД, мм. рт. ст.	1,0	0,96; 1,05	0,883
Время гипотонии, мин	1,01	1,0; 1,04	0,865
Время ИВЛ, мин	1,01	1,0; 1,03	0,178
Константа	0,081		0,03

Как видно из таблицы 4.13, интраоперационные факторы (время ИВЛ, время гипотонии и минимальное САД) не оказывали существенного влияния на риск развития послеоперационного ОПП. В целом можно заключить, что результаты, полученные для «почечных» и интраоперационных факторов риска развития ОПП в однофакторном и многофакторном анализе, оказались сопоставимыми.

4.3. Специфические ПГПТ-ассоциированные факторы риска острого повреждения почек.

В данном разделе нами было проанализировано влияние на риск развития ОПП факторов, определяемых спецификой ПГПТ и проводимого оперативного вмешательства – селективной паратиреоидэктомии.

Основной гипотезой нашего исследования являлась связь риска ухудшения функции почек в послеоперационном периоде с высокими дооперационными значениями ПТГ и кальция крови. При включении в многофакторный анализ количественных факторов - ПТГ и ионизированного кальция крови, была получена статистически значимая регрессионная модель: χ^2=16,04, *df*=2, p<0,001, которая описывала 7,4% дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,074). В таблице 4.14 указаны OR для коэффициентов регрессии и их статистическая значимость.

Таблица 4.14. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи ассоциированных с ПГПТ лабораторных показателей с риском развития ОПП.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,05	0,002
Ca^{2+}, ммоль/л	0,4	0,06; 2,56	0,337
Константа	1,21		0,883

Как видно из таблицы 4.14, предоперационный уровень ПТГ, но не ионизированного кальция, является независимым фактором риска развития послеоперационного ОПП. Корреляционная матрица не выявила сильной корреляционной зависимости между данными предикторами (модуль коэффициента корреляции составил 0,509). Аналогичные результаты были получены нами и в однофакторном анализе связи ПТГ и Ca^{2+} с риском развития ОПП.

Большие значения ПТГ и Ca^{2+} закономерно встречаются у пациентов с большим объёмом гиперфункционирующей ткани ОЩЖ. В разделе 3.2.3 нами было показано, что объем ОЩЖ в равной степени тесно коррелирует с как с весом, так и с размером ОЩЖ, при этом наиболее удобной для применения в рутинной практике оценкой является максимальный линейный размер аденомы, который может быть легко оценен с помощью УЗИ как наиболее доступного диагностического метода. Регрессионная модель, полученная при включении в многофакторный анализ размера ОЩЖ наряду с лабораторными показателями,

являлась статистически значимой: χ^2=17,8, *df*=3, p<0,001, и объясняла 8,2% дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,082). Экспоненты оценок коэффициентов регрессии и их статистическая значимость приведены в таблице 4.15.

Таблица 4.15. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи ПГПТ-ассоциированных факторов с риском развития ОПП.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,05	0,005
Ca^{2+}, ммоль/л	0,33	0,05; 2,23	0,255
Размер аденомы, мм	1,02	0,99; 1,05	0,274
Константа	1,24		0,87

Как можно судить исходя из данных, представленных в таблице 4.15, включение характеристик аденомы ОЩЖ в модель логистической регрессии значимо не меняло её. В противоположность этому, в однофакторном анализе нами было получены результаты, свидетельствующие в пользу влияния размера ОЩЖ на риск развития ОПП.

ПТЭ приводила к снижению уровней ПТГ и ионизированного кальция крови, при этом дооперационные значения обоих показателей тесно коррелировали со степенью их снижения. Помимо собственно ПТЭ, на степень снижения уровня Ca^{2+} могли оказывать влияние также дооперационная кальцийснижающая подготовка (проведение форсированного диуреза), а также пероральное назначение препаратов кальция в послеоперационном периоде. Мы построили модель логистической регрессии, включающую данные факторы, которая являлась статистически значимой: χ^2=20,4, *df*=4, p<0,001, и описывала небольшую часть дисперсии риска развития ОПП (R_N^2=0,097). OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.16.

Таблица 4.16. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи пред- и послеоперационных факторов с риском развития ОПП.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
Δ ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,06	0,003
Δ Ca^{2+}, ммоль/л	0,35	0,04; 3,53	0,352
Гидратация, есть/нет	0,48	0,09; 2,66	0,407
Прием препаратов Ca, есть/нет	1,55	0,9; 2,67	0,118
Константа	0,367		0,001

Исходя из экспонент оценок регрессионных коэффициентов, приведенных в таблице 4.12, среди включенных в модель предикторов риска развития ОПП статистически значимым являлась только разность ПТГ до/после оперативного вмешательства. По полученным результатам можно судить о неэффективности мер, направленных на нормализацию уровня Ca^{2+}, в части предотвращения риска развития послеоперационного ОПП.

Снижение ПТГ в ходе ПТЭ в случае успешного её выполнения (полного удаления гиперфункционирующей ткани) определяется исключительно характеристиками аденомы, отражающими длительность течения заболевания. При оценке зависимости разности ПТГ от объёма удаленной ткани ОЩЖ была получена модель парной линейной регрессии, описываемая уравнением:

$$Y_{\Delta ПТГ} = 9,8 + 6,02*X,$$

где $Y_{\Delta ПТГ}$ – разность ПТГ до/после ПТЭ, пмоль/л, X – суммарный объём удаленной ткани ОЩЖ, $см^3$.

Корреляционная связь между Δ ПТГ и объёмом удаленной ткани ОЩЖ была статистически значимой, заметной тесноты ($r = 0,456$; $p<0,001$). Исходя из коэффициента регрессии, при увеличении V удаленной ткани ОЩЖ на 1 $см^3$ разность ПТГ увеличивалась на 6 пмоль/л. В соответствии со значением коэффициента детерминации R^2, модель объясняла 20,8% дисперсии зависимой переменной (Δ ПТГ).

В результате изучения зависимости разности ПТГ от веса удаленной ОЖЩ было получено следующее уравнение парной линейной регрессии:

$Y_{\Delta ПТГ} = 3 + 11,5*X$,

где $Y_{\Delta ПТГ}$ – разность ПТГ до/после ПТЭ, пмоль/л, X – вес аденомы, г.

Корреляционная связь между Δ ПТГ и объёмом удаленной ткани ОЩЖ была статистически значимой, прямой, заметной тесноты ($r = 0,492$; $p<0,001$). Исходя из полученного значения коэффициента регрессии увеличение веса удаленной ткани ОЩЖ на 1 грамм сопровождалось увеличением разности ПТГ до/после операции на 11,5 пмоль/л. В соответствии со значением коэффициента детерминации R^2, полученная модель объясняла 24,2% дисперсии зависимой переменной (Δ ПТГ).

При оценке зависимости разности ПТГ от величины максимального линейного размера аденомы ОЩЖ была получена модель парной линейной регрессии, описываемой уравнением:

$Y_{\Delta ПТГ} = -1 + 1,1*X$,

где $Y_{\Delta ПТГ}$ – разность ПТГ до/после ПТЭ, пмоль/л, X – максимальный размер аденомы ОЩЖ, мм.

Корреляционная связь между Δ ПТГ и объёмом удаленной ткани ОЩЖ была статистически значимой, прямой, средней тесноты ($r = 0,319$; $p<0,001$). Исходя из полученного значения коэффициента регрессии увеличение размера аденомы ОЩЖ на 1 мм сопровождалось увеличением разности ПТГ до/после операции на 1,1 пмоль/л. В соответствии со значением коэффициента детерминации R^2, полученная модель объясняла 10,2% дисперсии зависимой переменной (Δ ПТГ).

4.4. Прогнозирование риска острого повреждения почек.

Нами были изучены факторы риска развития ОПП в однофакторном и многофакторном анализе. С практической точки зрения важно сделать прогноз относительно риска развития ОПП с учетом особенностей пациента. Обилие признаков и относительно небольшой объем выборки не позволил нам включить в модель все факторы. Нами было оценено несколько моделей. Мы приведём

наиболее полную модель, включающую в себя наиболее значимые факторы риска, представленные нами в предыдущих разделах – таблица 4.17.

Мы построили модель логистической регрессии, которая являлась статистически значимой: χ^2=31,96, *df*=8, p<0,001, R_N^2=0,362. OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.17.

Таблица 4.17. Полная модель (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП в общей когорте пациентов.

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
Возраст, лет	1,029	0,97-1,09	0,345
ИМТ, кг/м^2	1,049	0,96-1,15	0,303
Протеинурия, есть/нет	9,078	1,18-69,92	0,034
Артериальная гипертензия, есть/нет	3,288	0,76-14,26	0,112
Приём иАПФ/БРА, есть/нет	1,063	0,3-3,82	0,926
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,066	1,03-1,11	0,001
ПТГ, пмоль/л	1,066	1,01-1,13	0,029
Ca общий, ммоль/л	10,906	0,84-141,6	0,068
Константа	3,804*10^{-8}		0,001

Приведенная нами выше модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,789 [95%ДИ 0,694; 0,884], p<0,001 (рисунок 4.1).

Мы упростили её путем последовательного удаления предикторов из полной модели с учётом статистики Вальда. В итоге мы получили модель логистической регрессии, которая являлась статистически значимой: χ^2=30,14, *df*=5, p<0,001, R_N^2=0,344. OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.18.

Таблица 4.18. Сокращённая модель (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП в общей когорте пациентов.

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
Протеинурия, есть/нет	8,298	1,19-57,97	0,033
Артериальная гипертензия, есть/нет	5,048	1,62-15,72	0,005
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,058	1,024-1,094	0,001
ПТГ, пмоль/л	1,07	1,01-1,13	0,021
Са общий, ммоль/л	8,96	0,76-105,84	0,082
Константа	2*10^{-6}		0,001

Сокращённая модель также обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,79 [95%ДИ 0,695; 0,884], p<0,001 (рисунок 4.1). Удаление некоторых предикторов не существенно повлияло на качество модели: различия полной и вложенной модели были статистически незначимы (p=0,357).

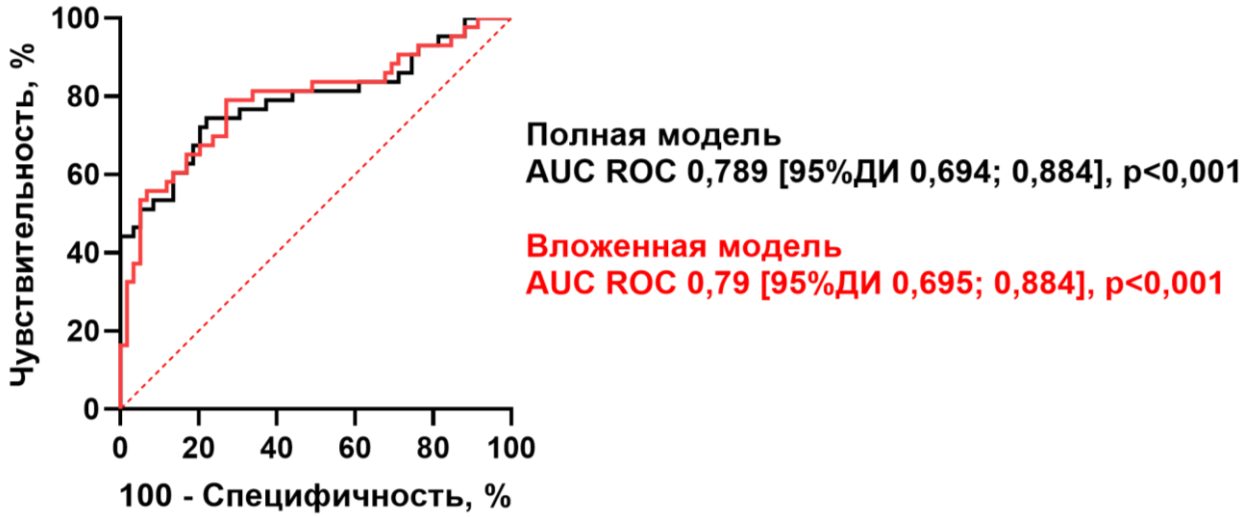

Рисунок 4.1. ROC-кривые для предсказанных значений риска развития ОПП полной и вложенной моделей в общей когорте пациентов.

Оптимальным пороговым значением предсказанной вероятности ОПП для полной модели является >0,425, что соответствовало индексу Юдена 0,524, для сокращенной модели: >0,376 и 0,512, соответственно.

В таблице 4.18 обращает на себя внимание тот факт, что фактор рСКФ имеет неочевидную связь с риском ОПП, а именно - по мере увеличения рСКФ отмечается увеличение риска развития ОПП. Это заслуживает более детального анализа.

Закономерно ожидать, что для пациентов со сниженной и нормальной функцией почек могут быть актуальны различные факторы риска. В связи с этим мы дополнительно проанализировали факторы риска в этих группах больных.

На первом этапе мы проанализировали факторы риска в группе пациентов с нормальной функцией почек.

Мы построили модель логистической регрессии, которая являлась статистически значимой: χ^2=28,86, *df*=8, p<0,001, R_N^2=0,38. OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.19.

Таблица 4.19. Полная модель (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП у пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2).

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
Возраст, лет	1,057	0,99-1,13	0,104
ИМТ, кг/м^2	1,051	0,95-1,16	0,335
Протеинурия, есть/нет	4,73	0,39-56,7	0,22
Артериальная гипертензия, есть/нет	2,33	0,51-10,76	0,278
Приём иАПФ/БРА, есть/нет	1,135	0,27-4,77	0,862
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,084	1,034-1,137	0,001
ПТГ, пмоль/л	1,057	0,981-1,138	0,145

Ca общий, ммоль/л	25,77	1,056-628,9	0,046
Константа	$2,44*10^{-10}$		0,001

Приведенная нами выше модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,807 [95%ДИ 0,708; 0,905], p<0,001 (рисунок 4.2).

Мы также упростили данную модель. В итоге мы получили модель логистической регрессии, которая являлась статистически значимой: χ^2=25,39, *df*=5, p<0,001, R_N^2=0,341. OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.20.

Таблица 4.20. Сокращённая модель (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП у пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2).

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
Протеинурия, есть/нет	4,074	0,43-38,5	0,22
Артериальная гипертензия, есть/нет	4,47	1,39-14,35	0,012
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	1,068	1,023-1,116	0,003
ПТГ, пмоль/л	1,074	0,998-1,157	0,58
Ca общий, ммоль/л	15,78	0,869-286,6	0,062
Константа	$1,75*10^{-7}$		0,001

Сокращённая модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,793 [95%ДИ 0,691; 0,894], p<0,0001 (рисунок 4.2). Удаление некоторых предикторов несущественно повлияло на качество модели: различия полной и вложенной модели были статистически незначимы (p=0,305).

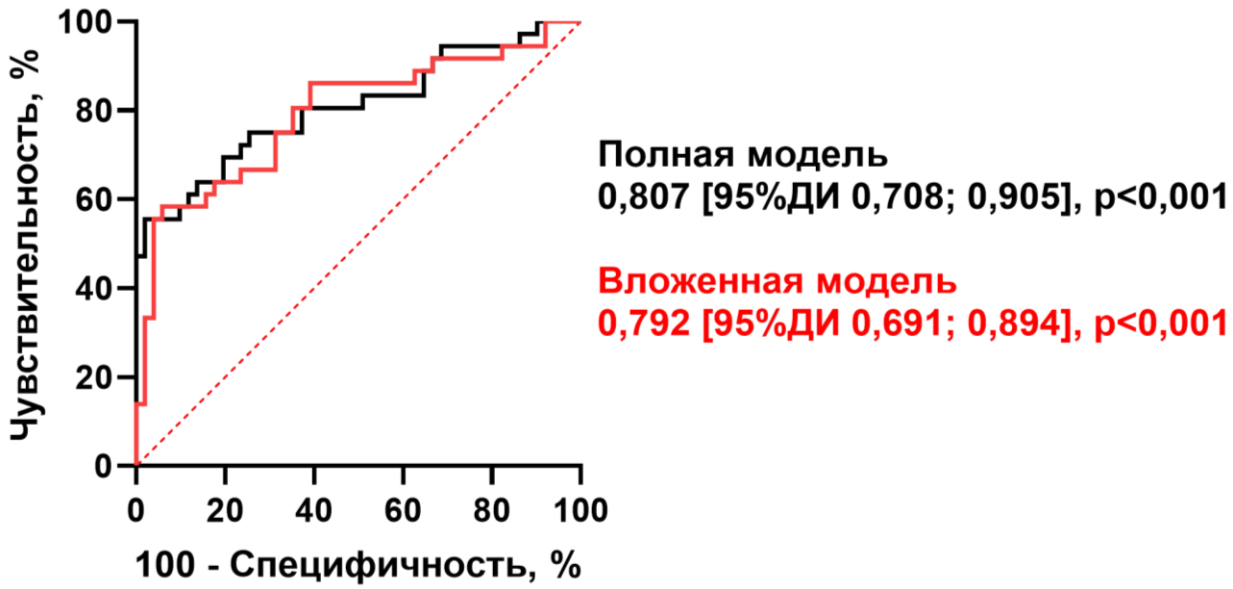

Рисунок 4.2. ROC-кривые для предсказанных значений риска развития ОПП полной и вложенной моделей у пациентов с рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2.

Оптимальным пороговым значением предсказанной вероятности ОПП для полной модели является >0,602, что соответствовало индексу Юдена 0,536, для сокращенной модели > 0,58 и 0,525 соответственно.

Данное пороговое значение для сокращённой модели обеспечивает AUC-ROC 0,762 [95%ДИ 0,652; 0,872], Se 0,583 [95%ДИ 0,422; 0,729], Sp 0,941 [95%ДИ 0,841; 0,984], p<0,0001.

Одной из наших задач была стратификация пациентов по степени риска развития ОПП. Если критически оценить сокращённую модель, представленную в таблице 4.20, то становится очевидно, что модифицируемыми факторами риска являются предоперационные уровни ПТГ и общего кальция сыворотки. Количественными факторами риска являются рСКФ, уровень ПТГ и общего кальция, измеренные в различных единицах, что не позволяет напрямую сопоставить силу влияния на риск ОПП изменения этих признаков. Вместе с тем, важно оценить изменение риска ОПП на единицу изменения количественного признака. Для преодоления данного ограничения нами была применена процедура стандартизации предикторов:

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

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

Нами были получены следующие оценки стандартизированных предикторов - таблица 4.21.

Таким образом мы оценили влияние на вероятность ОПП различных предикторов, которые были выражены в одних и тех же единицах – (т.е. изменение вероятности ОПП на единицу изменчивости предиктора).

Таблица 4.21. Сокращённая модель (логистическая регрессия) связи стандартизованных показателей с риском развития ОПП у пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2).

Фактор	OR (*exp*β)	95%ДИ OR	p-value
Протеинурия, есть/нет	4,074	0,431; 38,53	0,22
Артериальная гипертензия, есть/нет	4,467	1,391; 14,35	0,012
рСКФ, SD	2,699	1,408; 5,173	0,003
ПТГ, SD	8,481	0,933; 77,12	0,058
Са общий, SD	1,942	0,967; 3,901	0,062
Константа	0,33		0,021

Исходя из оценок регрессионных коэффициентов, представленных в таблице 4.21, очевидно, что среди количественных предикторов наиболее сильное влияние на риск развития ОПП оказывает уровень ПТГ до операции.

На втором этапе мы оценили проанализировали факторы риска в группе пациентов со сниженной функцией почек (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2). Мы построили модель логистической регрессии, которая являлась статистически значимой: χ^2=21,145, *df*=5, p<0,001, R_N^2=0,46. OR и статистическая значимость регрессионных коэффициентов приведены в таблице 4.22.

Таблица 4.22. Полная модель (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП у пациентов со сниженной функцией почек (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2).

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
ИМТ, кг/м^2	1,187	1,002; 1,405	0,047
Приём иАПФ/БРА, есть/нет	4,178	0,787; 22,196	0,093
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	0,959	0,883; 1,041	0,314
ПТГ, пмоль/л	1,047	0,996; 0,101	0,072
Ca ионизированный, ммоль/л	0,292	0,002; 46,98	0,635
Константа	0,004		0,079

Полученная модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,871 [95%ДИ 0,772; 0,97], p<0,001 (рисунок 4.3).

Упрощённая модель (таблица 4.23) обладала следующим качеством: χ^2=19,355, *df*=3, p<0,001, R_N^2=0,428.

Таблица 4.23. Сокращённая модель (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП у пациентов со сниженной функцией почек (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2).

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
ИМТ, кг/м^2	1,156	0,989; 1,352	0,068
Приём иАПФ/БРА, есть/нет	3,976	0,822; 19,23	0,086
ПТГ, пмоль/л	1,047	1,014; 1,082	0,005
Константа	0,001		0,008

Упрощенная модель также позволяла предсказывать риск ОПП с достаточной точностью (рисунок 4.3): площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,84 [95%ДИ 0,73; 0,951], p<0,0001. Удаление некоторых предикторов несущественно повлияло на качество модели: различия полной и вложенной модели были статистически незначимы (p=0,211).

Оптимальным пороговым значением предсказанной вероятности ОПП для полной модели является >0,528, что соответствовало индексу Юдена 0,603, для сокращенной модели > 0,444 и 0,589 соответственно.

Данное пороговое значение для сокращённой модели обеспечивает AUC-ROC 0,769 [95%ДИ 0,628; 0,91], Se 0,7 [95%ДИ 0,481; 0,855], Sp 0,839 [95%ДИ 0,674; 0,929], p=0,0013.

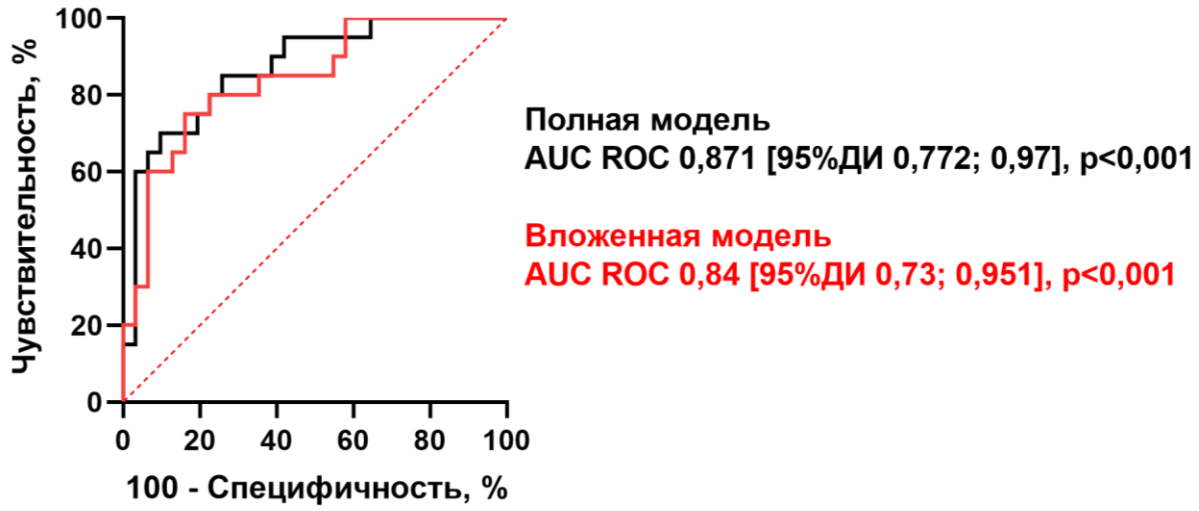

Рисунок 4.3. ROC-кривые для предсказанных значений риска развития ОПП полной и вложенной моделей у пациентов с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2.

После применения процедуры стандартизации предикторов, описанной выше, были получены следующие оценки - таблица 4.24.

Таблица 4.24. Сокращённая модель (логистическая регрессия) связи стандартизованных показателей с риском развития ОПП у пациентов со сниженной функцией почек (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2).

Фактор	OR (*expβ*)	95%ДИ OR	p-value
ИМТ, SD	2,185	0,943; 5,061	0,068
Приём иАПФ/БРА, есть/нет	3,976	0,822; 19,23	0,086
ПТГ, SD	3,974	1,503; 10,51	0,005
Константа	0,143		0,007

4.5. Клинические примеры.

Клинический пример 1.

Пациентка В., 43 года. Поступила для планового выполнения паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. При физикальном обследовании обращает на себя внимание морбидное ожирение с ИМТ 51 кг/м^2. В анамнезе – артериальная гипертензия 2 стадии, 1 степени, риск ССО 3 (постоянный прием иАПФ, бета-блокаторов, диуретиков), а также мочекаменная болезнь. Лабораторно: ПТГ до операции – 43,7 пмоль/л, ионизированный кальций крови – 1,57 ммоль/л, следовая протеинурия в ОАМ. Исходная рСКФ – 96 мл/мин/1,73 м^2 (креатинин 84,9 мкмоль/л). Выполнена селективная паратиреоидэктомия, удалена аденома околощитовидной железы размерами 35х30х20 мм и весом 7,6 гр. Продолжительность основного этапа операции составила 70 мин, время ИВЛ - 85 мин, интраоперационной гипотонии не зафиксировано. В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня ПТГ до 0,3 пмоль/л и ионизированного кальция крови до 1,27 ммоль/л на фоне терапии альфакальцидолом 1 мкг/сут и кальций Д3-Никомедом 2 таб/сут. В первые сутки после операции у пациентки развилось олигурическое ОПП 2 стадии по критериям KDIGO-2012 с повышением уровня

креатинина максимально до 196,6 мкмоль/л. Проводилась консервативная терапия в условиях отделения эндокринной хирургии. Выписана на 9 сутки с улучшением, однако к моменту выписки полного восстановления функции почек не произошло (креатинин сыворотки на момент выписки – 110 мкмоль/л), рекомендована консультация нефролога амбулаторно.

Клинический пример 2.

Пациентка М., 50 лет, госпитализирована для планового выполнения паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. Исходная рСКФ – 89,2 мл/мин/1,73 м^2 (креатинин 68,8 мкмоль/л). В анамнезе – постоянный приём препаратов иАПФ по поводу гипертонической болезни 2 стадии, железодефицитная анемия, выраженные костные проявления ПГПТ (малоэнергетические переломы, «бурые» опухоли, остеопения по данным денситометрии). На момент поступления отмечалась тяжелая гиперкальциемия: общий кальций сыворотки 3,78 ммоль/л, ионизированный – 2,16 ммоль/л. Предоперационный уровень ПТГ составлял 433 пмоль/л, щелочная фосфатаза – 518 Ед/л. Перед выполнением оперативного вмешательства пациентка в течение 3 суток находилась в ОРИТ, где ей проводилась подготовка к операции (внутривенная гидратация, коррекция электролитных нарушений). Проведена селективная паратиреоидэктомия, удалена правая нижняя околощитовидная железа размерами 30х25х20 мм и весом 6,8 гр. Продолжительность основного этапа операции составила 30 мин, время ИВЛ - 85 мин, интраоперационной гипотонии не зафиксировано. В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня ПТГ (0,8 пмоль/л) и медленное снижение ионизированного кальция крови (1,86-1,45-1,4 ммоль/л), а также развитие олигурического ОПП 2 стадии по критериям KDIGO-2012 в течение 24-48 ч после ПТЭ (максимальный уровень креатинина – 128 мкмоль/л), что потребовало наблюдения и лечения пациентки в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в течение суток. Выписана на 11 сутки с улучшением состояния, однако к моменту выписки полного

восстановления функции почек не произошло, рекомендовано наблюдение терапевта/нефролога амбулаторно по месту жительства.

Клинический пример 3.

Пациентка А., 62 года, поступила для планового выполнения паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. Исходная рСКФ – 96 мл/мин/1,73 м^2 (креатинин 56 мкмоль/л). В анамнезе – артериальная гипертензия 3 стадии, 2 степени, риск ССО 3, по поводу чего получала гипотензивную терапию (иАПФ/БРА). Также из сопутствующих заболеваний у пациентки ХСН II ф.кл. (NYHA), ХОБЛ, мочекаменная болезнь, остеопения по данным денситометрии. Индекс коморбидности по шкале CIRS составил 10 баллов. Лабораторно: ПТГ до операции – 54,7 пмоль/л, общий кальций крови – 2,86 ммоль/л, ионизированный кальций крови – 1,59 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 389 Ед/л, протеинурии в ОАМ выявлено не было. В условиях общей анестезии выполнена селективная паратиреоидэктомия, продолжительность основного этапа операции составила 15 минут, удалена левая верхняя околощитовидная железа размерами 25х15х10 см. Продолжительность ИВЛ – 40 минут, интраоперационно гипотонии зафиксировано не было. В послеоперационном периоде уровень ПТГ снизился до 4,2 пмоль/л, ионизированного кальция – до 1,15 ммоль/л (на фоне терапии альфакальцидолом 0,5 мкг/сут, кальций Д3-Никомед 2 таб/сут). В первые сутки после операции у пациентки развилось олигурическое ОПП 2 стадии по критериям KDIGO-2012 (креатинин крови 124,8 мкмоль/л). Пациентка получала инфузионную, диуретическую терапию с положительным эффектом (разрешение олигурии, снижение уровня креатинина). На момент выписки отмечалась частичная реконвалесценция ОПП, рекомендовано амбулаторное наблюдение терапевта/нефролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз – широко распространённое, социально значимое эндокринное заболевание, причиной которого в большинстве случаев является доброкачественная опухоль (аденома) околощитовидной железы. ПГПТ характеризуется повышенным содержанием паратиреоидного гормона в сочетании с нормальным или повышенным уровнем кальция крови. Заболевание может в течение длительного времени проявляться скудной, неспецифической симптоматикой, однако при отсутствии своевременного лечения приводит к поражению различных органов и систем, что также затрудняет диагностику, и зачастую приводит к развитию осложнений и к инвалидизации больных.

ПГПТ является третьим по частоте встречаемости заболеванием эндокринной системы, поражая преимущественно женщин постменопаузального возраста. Распространённость ПГПТ по оценкам разных авторов колеблется в широких пределах [54, 190, 207], что обусловлено неодинаковой доступностью и качеством медицинской помощи в странах с разным уровнем экономического развития. В развитых странах, где широко доступно рутинное биохимическое обследование населения, выявляемость ПГПТ в целом выше, а в структуре заболеваемости преобладают «мягкие» формы, не сопровождаемые яркой клинической картиной. Манифестные формы с поражениями органов-мишеней (почки, костная ткань), выраженной гиперкальциемией остаются доминирующими в менее экономически развитых странах; это актуально также и для нашей страны [2].

Основным и наиболее эффективным методом лечения ПГПТ является хирургическое лечение. Выполнение паратиреоидэктомии приводит к обратному развитию остеопороза и нейрокогнитивных нарушений, снижению риска развития переломов, нефролитиаза [118]. При условии выполнения операции опытным хирургом, показатели эффективности хирургического лечения достигают 98% при сравнительно низкой частоте развития послеоперационных осложнений [100]. Сравнительно малоинвазивный характер ПТЭ не предполагает развития значимых

послеоперационных осложнений, в ряде стран даже существует практика амбулаторного её выполнения [20]. Хорошо изученными осложнениями ПТЭ являются ранние (кровотечение, инфицирование области послеоперационной раны, парез возвратного гортанного нерва) и поздние (рецидив, персистенция) хирургические осложнения. Основным «терапевтическим» осложнением оперативного лечения ПГПТ, специфическим для данного заболевания, является послеоперационная гипокальциемия, часто обусловленная развитием синдрома «голодной кости» (hungry bone syndrome) в связи с предшествующей гиперпаратиреодной остеодистрофией. О частоте развития других терапевтических осложнений раннего послеоперационного периода после ПТЭ, в частности, о том, как изменяется функция почек, известно мало.

Еще в 1948 году знаменитым американским эндокринологом Фуллером Олбрайтом было описано развитие олигурии у некоторых пациентов из числа тех, кому выполнялась ПТЭ [8]. Достаточно хорошо изученным является феномен ухудшения функции почечного трансплантата после выполнения ПТЭ по поводу третичного гиперпаратиреоза [63; 64]. В середине 2000-х гг группой бразильских ученых под руководством F. Montenegro было отмечено подобное ухудшение функции почек и у пациентов, оперированных по поводу ПГПТ [122; 123]. Ими было проведено ретроспективное исследование, включавшее 115 наблюдений пациентов с ПГПТ, 41 наблюдений реципиентов почечного трансплантата с третичным гиперпаратиреозом и три группы «сравнения» - пациентов, оперированных на других органах головы и шеи. Значимое повышение уровня креатинина сыворотки и снижение рСКФ в послеоперационном периоде отмечалось только у пациентов, прооперированных по поводу ПГПТ (средние значения креатинина до и после операции 1,04 и 1,38 мг/дл соответственно, $p<0,001$; средние значения рСКФ до/после операции 85,4 и 64,3 мл/мин/1,73 м^2 соответственно, $p<0,001$), а также у реципиентов почечного трансплантата, которым проводилось оперативное лечение третичного гиперпаратиреоза. В группах пациентов, оперированных по поводу патологии щитовидной железы, другой патологии области головы и шеи, а также реципиентов почечного

трансплантата, которым проводились не связанные с ОЩЖ операции области головы и шеи, значимого изменения уровня креатинина и рСКФ в послеоперационном периоде исследователями отмечено не было [124]. Схожие данные получены и нами [140]. Стоит отметить, что исследование Montenegro и соавт. имело ряд существенных ограничений, основным из которых был выбор в качестве конечных точек изменений абсолютных значений показателей креатинина и рСКФ, а также процента нарастания креатинина, а не факт развития ОПП. Также самими авторами признавалось наличие таких ограничений, как отсутствие базовых демографических данных, способных повлиять на развитие ОПП (коморбидность, сопроводительная терапия); отсутствие ежедневного постоперационного мониторинга уровня креатинина, а также в некоторых случаях для сравнения были доступны дооперационные значения уровня креатинина давностью несколько месяцев до операции [124].

Единственное проспективное исследование, посвященное изучению распространённости и факторов риска ОПП у пациентов после ПТЭ по поводу ПГПТ, было проведено сравнительно недавно R. Egan и соавт. [53]. У 3 из 62 (3%) пациентов выборки было диагностировано ОПП, соответствующее 1 стадии, 30,7% больных демонстрировали прирост креатинина ≥10% от базового дооперационного значения в первый послеоперационный день, 11,3% больных – нарастание креатинина ≥20% от базового. Несомненным преимуществом данной работы являлось использование критериев KDIGO-2012 для диагностики ОПП в послеоперационном периоде, а также измерение базового уровня креатинина непосредственно в день операции. Однако малый размер выборки - и, как следствие, низкая частота развития интересующего исхода - не позволили авторам сделать выводов о факторах риска послеоперационного ОПП. Также протокол предусматривал оценку уровня креатинина только в первый день после операции, что неминуемо ведёт к занижению распространённости ОПП – согласно критериям KDIGO-2012, определению ОПП удовлетворяет нарастание креатинина, происходящее в течение 48 часов.

В ретроспективном исследовании Sato и соавт. частота развития ОПП после ПТЭ достигала 11,5% (6 из 52), однако среди 52 включенных пациентов только 45 пациентов были прооперированы по поводу ПГПТ, из них двое пациентов в качестве причины ПГПТ имели синдром множественной эндокринной неоплазии. Помимо них в исследование были включены реципиенты почечного трансплантата, которым проводилась ПТЭ по поводу третичного гиперпаратиреоза. В однофакторном анализе в группе пациентов с ОПП уровень предоперационного ПТГ был статистически значимо выше, чем в группе пациентов без ОПП ($p<0,01$). Преимуществами данной работы являются применение критериев KDIGO-2012 для диагностики ОПП, а также оценка функции почек через 48 часов после ПТЭ. Однако основная ценность исследования заключается в разработке уникальных экспериментальных моделей на лабораторных животных, которые позволили авторам подтвердить выдвинутую гипотезу прямого влияния резкого снижения ПТГ на жизнеспособность клеток тубулярного эпителия [155].

Таким образом, крупных исследований по оценке функции почек после ПТЭ до настоящего момента не проводилось, и истинная частота распространённости ОПП в раннем послеоперационном периоде остается предметом изучения. В связи с этим, анализ оценки распространенности ОПП после оперативного лечения ПГПТ был нашей первой задачей. По нашему мнению, это может способствовать повышению настороженности врача-специалиста (в первую очередь, эндокринного хирурга) в отношении возможности развития данного осложнения и улучшить его исход.

Актуальность проблемы послеоперационного ОПП не вызывает сомнений. В крупных наблюдательных исследованиях была убедительно продемонстрирована связь повышения уровня креатинина сыворотки с повышением риска смертности, продолжительности госпитализации и затратами на лечение больных [36]. Даже небольшие изменения почечной функции являются прогностически неблагоприятными для отдаленного периода: последствия включают прогрессирование ХБП, повышение риска смертности в отдаленном периоде, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [22, 30, 39, 78].

Развитие ОПП любой стадии увеличивает риск развития сердечной недостаточности в ближайшие три года, ОПП 2-3 стадий – риск острого инфаркта миокарда в ближайшие три года даже в случае частичного или полного восстановления почечной функции к моменту выписки [69]. Накопленные данные многочисленных эпидемиологических исследований легли в основу клинических рекомендаций, разработанных глобальной организацией KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), которые определяют подходы к диагностике и стадированию ОПП, а также стратегию обследования и ведения больных с ОПП [201]. Большое значение в рекомендациях уделяется стратификации пациентов по степени риска развития ОПП, а также выявлению различных предрасполагающих к развитию ОПП факторов. Экспертами KDIGO подчеркивается крайняя важность предотвращения развития, а не только лишь лечения эпизодов ухудшения функции почек. В этой связи особенно значимым является выявление потенциально модифицируемых факторов риска, так как это имеет несомненное значение для предотвращения ОПП. Поэтому второй нашей задачей был анализ возможных факторов риска развития ОПП после ПТЭ у больных с ПГПТ.

Каждый пациент, которому предстоит оперативное лечение ПГПТ, неизбежно подвергается совокупному действию целого ряда различных факторов риска развития ОПП. В то же время не всегда удается проследить связь развития ОПП с традиционными факторами риска, что заставляет предположить существование специфических предрасполагающих к ухудшению функции почек факторов у данной категории больных. Закономерно, что интерес вызывают в первую очередь факторы, связанные непосредственно с особенностями патогенеза заболевания, а также со спецификой оперативного вмешательства.

Поскольку в качестве основного органа-мишени ПГПТ выступают почки, резонно предположить, что именно в механизме их поражения при данном заболевании кроется патогенетическое обоснование послеоперационного ухудшения функции. В разделе 1.2.2 нами подробно изложены современные представления о действии повышенного уровня ПТГ на уровне тубулярного аппарата нефрона, заключающегося преимущественно в регуляции реабсорбции

кальция. В проксимальных канальцах, где происходит реабсорбция около 70% Ca^{2+}, ПТГ непрямо увеличивает кальциурию за счёт препятствий для создания необходимого для этого осмотического градиента. В дистальном прямом канальце петли Генле, где транспорт Ca^{2+} также осуществляется парацеллюлярно, ПТГ, напротив, усиливает реабсорбцию Ca^{2+} путем угнетения контролирующего этот процесс белка – клаудина-14. Однако наиболее интересно его влияние регулируемую реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных отделах нефрона, где транспорт Ca^{2+} является полностью трансэпителиальным и осуществляется посредством специальных селективных ионных эпителиальных каналов - TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup), расположенных на апикальной мембране эпителиальных клеток. ПТГ является основным гормоном, регулирующим активность и количество TRPV5-каналов, а также внутриклеточный перенос Ca^{2+} к базолатеральной мембране эпителиоцитов. Таким образом, на уровне дистальных отделов нефрона избыточный уровень ПТГ приводит к повышенной реабсорбции Ca^{2+}. Таким сложным и разнонаправленным действием повышенного уровня ПТГ в разных отделах нефрона, по-видимому, можно объяснить тот факт, что суточная экскреция кальция у больных с ПГПТ широко варьирует от гипо- до гиперкальциурии [182]. Нарушение процесса реабсорбции кальция в канальцах почек приводит к таким неблагоприятным почечным проявлениям ПГПТ, как нефролитиаз, нефрокальциноз, нарушение концентрационной функции почек, а также снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие хронической болезни почек [5, 149], что может предрасполагать к развитию ОПП.

Неизменным следствием нарушения реабсорбции Ca^{2+} и основным лабораторным проявлением ПГПТ является гиперкальциемия различной степени выраженности. Резкое снижение уровня кальция в ходе оперативного вмешательства, наряду с выраженным снижением ПТГ крови, представляло особый интерес для нас в качестве возможного специфического фактора риска развития послеоперационного ОПП.

Нами было проведено ретроспективное исследование, целью которого было выявить наиболее значимые факторы риска развития ОПП у пациентов, подвергающихся оперативному лечению ПГПТ. Для достижения поставленной цели было проведено исследование в несколько этапов, соответствующих задачам.

В соответствии с критериями включения и исключения была сформирована база данных, включающая 290 наблюдений. С целью повышения объективизации исследования, в данную базу не включались пациенты, в отношении которых имелись неполные анамнестические сведения, а также отсутствовали данные о дооперационной функции почек.

Медиана возраста прооперированных больных составила 59 лет [Q_1-Q_3: 50,3; 66,8; от 17 до 86]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 93,8% (272 из 290). Для оценки коморбидного фона была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) в модификации Миллера [119]. В целом пациенты в нашем исследовании характеризовались невысокой коморбидностью: медиана индекса коморбидности, оцененная в баллах по шкале CIRS, составила 7 баллов [Q_1-Q_3: 5;9, от 2 до 15]. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (64,1% пациентов), хроническая сердечная недостаточность (45,2%). Ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и анемия встречались значительно реже (10,7%, 9,7% и 9,3% соответственно) Распространённость сахарного диабета среди пациентов нашей выборки была невелика и составляла 9,7% (28 из 290).

Закономерно ожидать повышенный риск ОПП у пациентов с предсуществующей хронической болезнью почек. ХБП была диагностирована у 41 из 290 пациентов (14,1%). Для оценки почечной функции до операции использовалась формула расчета скорости клубочковой фильтрации CKD-EPI [202].

В большинстве случаев (82,4%) пациенты, направляемые для оперативного лечения ПГПТ, имели манифестную форму заболевания. Наиболее часто встречающимися висцеральными проявлениями являлись мочекаменная болезнь (52,4%), желчекаменная болезнь (27,2%), язвенная болезнь встречалась

значительно реже (9,7% случаев). Остеопения, которая определялась значением минеральной плотности кости (МПК) в любой из трёх точек скелета (лучевая кость, бедренная кость, позвоночник) менее -1 SD по Т-критерию, была отмечена у 87,3% пациентов. При этом наличие малоэнергетических переломов в анамнезе имело место у 19,3% пациентов.

Медианы предоперационного уровня ПТГ, ионизированного и общего кальция крови пациентов составляли 14,85 пмоль/л [Q_1-Q_3: 10,8; 21,4; от 2,5 до 433], 1,45 ммоль/л [Q_1-Q_3: 1,35; 1,55; от 1,15 до 2,23] и 2,73 ммоль/л [Q_1-Q_3: 2,6; 2,9; от 2,12 до 3,78]. Фенотип асимптомного ПГПТ демонстрировали 15,9% пациентов, нормокальциемического ПГПТ – 1,7%. У большинства пациентов (91,4%) причиной ПГПТ была солитарная аденома ОЩЖ. Медиана максимального линейного размера аденомы составила 15 мм [Q_1-Q_3: 10; 22; от 2 до 55].

Предоперационное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку лабораторных данных, результатов инструментального обследования. Все пациентам в рамках осмотра проводилось УЗИ ОЩЖ. При необходимости дополнительной визуализации пациентам было рекомендовано выполнение КТ области шеи с контрастированием, сцинтиграфия ОЩЖ. Дополнительно в стационаре на предоперационном этапе всем пациентам оценивали уровень ПТГ, ионизированного кальция крови, при необходимости части пациентов повторно проводилось определение некоторых лабораторных показателей (клинический анализ крови, креатинин крови). Применение РКС является известным фактором риска развития ОПП. Проведение топической диагностики - КТ области шеи с применением контраста – требовалась у 16,6% больных.

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена паратиреоидэктомия. Выполняли стандартную ПТЭ, удаляли 1 или 2 пораженных железы. Всем пациентам проводили интраоперационный мониторинг уровня ПТГ: оценивали уровень ПТГ до кожного разреза и после удаления пораженных ОЩЖ. Критерием эффективности оперативного вмешательства, согласно протоколу

Майами [87], считали снижение ПТГ более чем на 50% через 10-15 мин после полного удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ.

Всем пациентам проводился комбинированный эндотрахеальный наркоз. Медиана длительности ИВЛ составила 45 мин [Q_1-Q_3: 35; 60, от 15 до 115]. Частота интраоперационного снижения САД (менее 65 мм.рт.ст.) в нашей выборке была невелика и составляла 5,2% (15 из 290). Медиана средней продолжительности гипотонии составила 10 мин [Q_1-Q_3: 10; 15].

Все фрагменты удалённой ткани подвергались обязательному последующему гистологическому исследованию.

Лабораторное обследование в послеоперационном периоде включало определение ПТГ, ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-3 сутки после операции. Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Уровень креатинина также определялся ежедневно в 1-3 сутки послеоперационного наблюдения. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012 как нарастание уровня креатинина сыворотки более, чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов (когда это было применимо) или повышение в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем [201]. Согласно рекомендациям KDIGO, при определении стадии пациенты были стратифицированы в соответствии с теми критериями, которые определяют наихудшую стадию.

При необходимости проводился контроль выпитой и выделенной жидкости с ведением дневника диуреза. Пациенты, которым был установлен диагноз ОПП, получали консервативное лечение согласно рекомендациям [201].

Наше исследование представляется нам наиболее крупным из посвященных оценке распространённости ОПП после хирургического лечения ПГПТ. Частота развития ОПП в послеоперационном периоде у оперированных по поводу ПГПТ пациентов составила 36,6%. У большинства пациентов с ОПП имела место 1 стадия заболевания – 93,39 % (99/106), ОПП 2 стадии отмечалось у 5,66% больных (6/106), ОПП 3 стадии развилось у 1 пациента из 106 (0,9%). Такая неожиданно высокая частота встречаемости ОПП свидетельствует о крайне высокой актуальности

исследований, направленных на выявление факторов риска развития этого осложнения.

Мы не отметили статистически значимой связи ОПП и пола пациентов: у женщин составила 36,03% (98/272), у мужчин – 44,44% (8/18). При этом не наблюдалось различий частоты развития ОПП в зависимости от пола (м/ж): RR=0,81 [95%ДИ 0,52; 1,49], OR=0,7 [95%ДИ 0,67; 1,82], p=0,64.

Закономерно ожидать, что с возрастом увеличивается риск развития ОПП. И действительно, медиана возраста у пациентов с ОПП была статистически значимо выше: 62,5 лет [Q_1-Q_3: 55; 69] против 58 лет [Q_1-Q_3: 48; 66] у пациентов без ОПП, p= 0,0053. Традиционно к пожилым пациентам относят лиц 60 и более лет, которые имеют более высокий риск ОПП по сравнению с более молодыми лицами: RR=1,4 [95%ДИ 1,04; 1,93], OR=1,72 [95%ДИ 1,06; 2,83], p=0,0265. Однако, как показало наше исследование, большей информативностью данный признак обладает при пороговом значении более 56,5 лет (по результатам ROC-анализа): RR=1,56 [95%ДИ 1,1; 2,2], OR=1,99 [95%ДИ 1,2; 3,2], p=0,0075.

Мы не отметили статистически значимой связи между тяжестью ОПП и возрастом (p=0,132), также как и связи формы ОПП (олигурическая/неолигурическая) с полом (p=0,165), связи формы ОПП и возрастной группы (p=0,7)

Закономерно чаще олигурия встречалась у пациентов с более тяжелой формой ОПП (2 и 3 стадий). Риск развития олигурии в случае прогрессирования ОПП до 2-3 стадии был существенно выше: RR=14,1 [95%ДИ 5,07; 35,5], OR=47 [95%ДИ 6,4; 252,3], p<0,0001.

Оцениваемые нами факторы риска можно условно разделить на 1) специфические (в контексте нашего исследования) факторы, связанные непосредственно с ПГПТ и оперативным вмешательством; 2) факторы, связанные с исходным состоянием почек; 3) преморбидные факторы.

Нами была выявлена формально статистически значимая связь между ИМТ и ОПП (p=0,0336). Однако разность медиан составила всего 1,4 кг/м^2 [95%ДИ 0,1;

2,7], в связи с чем клиническая значимость данного признака может быть поставлена под сомнение.

В однофакторном анализе была установлено, что тяжесть коморбидного фона, оцененная нами в баллах по шкале CIRS, имеет связь с риском развития ОПП: медианы значений балльной оценки в группах пациентов с ОПП и без ОПП составили 8 баллов [Q_1-Q_3: 6; 9, от 2 до 15] и 7 баллов [Q_1-Q_3: 5; 8, от 2 до 14] соответственно, p=0,0028. Среди сопутствующих заболеваний нами была выявлена связь ОПП с артериальной гипертензией, которая значимо увеличивала риск: RR=1,54 [95%ДИ 1,07; 2,28], OR=1,91 [95%ДИ 1,1; 3,3], p=0,019. Любопытно, что факт приема иАПФ/БРА увеличивал риск развития ОПП: RR=1,54 [95%ДИ 1,14; 2,1], OR=1,98 [95%ДИ 1,2; 3,2], p=0,0053. Однако при более детальном анализе связи ОПП с приемом иАПФ/БРА в подгруппе пациентов с АГ статистической значимости влияния приема этой группы препаратов на риск развития ОПП выявлено не было: RR=1,2 [95%ДИ 0,94; 1,5], OR=1,58 [95%ДИ 0,86; 2,9], p=0,14. Данное обстоятельство определяет необходимость проведения многофакторного анализа, результаты которого будут представлены нами ниже.

Анемия, будучи известным фактором риска, также несколько увеличивает риск ОПП в нашей выборке: RR=1,6 [95%ДИ 1,05; 2,2], OR=2,36 [95%ДИ 1,1; 5,3], p=0,0313.

Наличие у пациентов сахарного диабета и ИБС не влияло на риск развития ОПП (p=0,51 и p=0,7318 соответственно).

Нами не было выявлено статистически значимых связей риска ОПП с приёмом в качестве сопутствующей терапии препаратов групп блокаторов кальциевых каналов (p=0,1616), бета-блокаторов (p=0,1229), статинов (p=0,2915), дезагрегантов (p=0,2614), метформина (p=0,3317), диуретиков (p=0,0677).

Факт применения РКС статистически значимо не влияет на риск развития ОПП (p=0,245), что можно объяснить небольшим объемом вводимого контрастного препарата (100 мл).

Второй группой факторов риска развития ОПП, оцениваемой нами, являлись факторы, связанные с предшествующей почечной функцией.

Мы не выявили связи между наличием у больных предшествующей ХБП и возникновением ОПП [138]. Риск ОПП не различался у пациентов с исходно имеющейся ХБП и без неё: RR=1,33 [95%ДИ 0,88; 1,86], OR=1,6 [95%ДИ 0,82; 3,04], p=0,1601. При оценке связи рСКФ и ОПП мы выявили, что пациенты с рСКФ менее 60 и более 60 мл/мин/1,73м^2 подвержены равновероятному риску развития ОПП.

Важным скрининговым фактором риска может служить протеинурия. Риск ОПП был существенно выше у пациентов с наличием белка в моче: RR=1,9 [95%ДИ 1,19; 3,54], OR=3,67 [95%ДИ 1,5; 8,73], p=0,0061.

При анализе влияния интраоперационных факторов на риск ОПП интраоперационная гипотония не была статистически значимо связана с риском развития ОПП. Медианы минимального значения САД в группах пациентов с ОПП и без ОПП статистически значимо не различались: 72 мм.рт.ст. [Q_1-Q_3: 68; 78] против 73 мм.рт.ст. [Q_1-Q_3: 70; 78], p=0,33.

Третьей группой анализируемых факторов риска были факторы, ассоциированные с ПГПТ.

При анализе зависимости риска развития ОПП от уровня ПТГ до операции нами было установлено, что медиана концентрации ПТГ у пациентов с ОПП была существенно выше: 17,75 пмоль/л [Q_1-Q_3: 12; 24,2] против 13,8 пмоль/л [Q_1-Q_3: 10,2; 19,6] у пациентов без ОПП, p=0,0004. По результатам проведенного ROC-анализа оптимальной точкой отсечения данного признака является значение 16,95 пмоль/л. Пациенты с исходным уровнем ПТГ более 16,95 пмоль/л имеют более высокий риск развития ОПП: RR=1,45 [95%ДИ 1,2; 1,8], OR=2,66 [95%ДИ 1,62; 4,3], p<0,0001.

Большие значения ПТГ закономерно наблюдались у пациентов с большим объёмом удаленной ткани ОЩЖ (ρ=0,353 [95% ДИ 0,25; 0,45], p<0,0001), а также с весом аденомы (ρ=0,505 [95% ДИ 0,37; 0,62], p<0,0001) и максимальным линейным её размером (ρ=0,353 [95% ДИ 0,24; 0,45], p<0,0001). При этом в рутинной клинической практике наиболее удобно использовать максимальный линейный размер ОЩЖ. Оптимальным пороговым значением линейного размера ОЩЖ

является 16,5 мм. При исходном размере аденомы более 16,5 мм риск развития ОПП увеличивается: RR=1,31 [95%ДИ 1,09; 1,59], OR=2,04 [95%ДИ 1,26; 2,6], p=0,0037.

ПТЭ закономерно приводила к снижению уровня ПТГ на 1 сутки после операции (p<0,0001). При этом выраженность его снижения во многом определялась дооперационным значением ПТГ (ρ=0,96 [95% ДИ 0,95; 0,97], p<0,0001). Таким образом, высокие значения разности ПТГ до/после операции также были ассоциированы с риском развития ОПП (p<0,0001). Пациенты с ΔПТГ более 15,55 пмоль/л имеют более высокий риск развития ОПП: RR=1,49 [95%ДИ 1,22; 1,86], OR=2,77 [95%ДИ 1,67; 4,53], p<0,0001.

У пациентов с высокими значениями ПТГ наблюдались более высокие предоперационные значения как общего (p<0,0001), так и ионизированного кальция (p<0,0001). При этом связь общего кальция с уровнем ПТГ до ПТЭ была теснее, чем ионизированного – p=0,0134. Однако, как показал однофакторный анализ, несмотря на то что значения общего кальция сыворотки до операции были несколько выше в группе пациентов с ОПП (2,83±0,29 ммоль/л против 2,71±0,22 ммоль/л у пациентов без ОПП) и данные различия были формально статистически значимы (p=0,0158), разность средних составила всего 0,113 ммоль/л. Тем не менее, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой гиперкальциемией (согласно Национальным рекомендациям) риск ОПП значительно повышен: RR=1,91 [95%ДИ 1,22; 2,69], OR=4,28 [95%ДИ 1,39; 11,38], p=0,0092. При сравнении медиан значений ионизированного кальция в группах пациентов с ОПП и без ОПП статистически значимых различий получено не было (p=0,496).

ПТЭ приводила к статистически значимому снижению уровня ионизированного кальция сыворотки на 1 сутки (p<0,0001). При анализе зависимости риска развития ОПП от степени снижения ионизированного кальция статистически значимой связи нами получено не было (p=0,3706).

Длительно существующий ПГПТ ведёт к развитию костных или висцеральных проявлений, наличие которых косвенно свидетельствует о длительности и тяжести течения заболевания. В связи с этим закономерно ожидать

большую частоту развития ОПП у пациентов с манифестным течением гиперпаратиреоза. Однако мы не получили подтверждения данному предположению: риск ОПП не был связан с фенотипической формой ПГПТ (манифестная, мягкая или нормокальциемическая) - p=0,3099; также не увеличивали риск его развития такие характерные ассоциированные заболевания / состояния, как МКБ, ЖКБ, язвенная болезнь, остеопениия (оцениваемая по Т-критерию), переломы в анамнезе: p=0,248, p=0,1817, p=0,7632, p=0,81, p=0,2754 соответственно. Из этого следует, что риску развития ОПП в равной степени подвержены все пациенты с ПГПТ, вне зависимости от наличия или отсутствия органных поражений.

Таким образом, однофакторный анализ показал, что статистически значимыми факторами риска развития ОПП после ПГПТ являются: возраст пациентов, ИМТ, коморбидность, наличие в анамнезе артериальной гипертензии и анемии, протеинурия, предоперационный уровень ПТГ и высокие значения разности ПТГ до/после операции, линейный размер аденомы ОЩЖ, предоперационный уровень общего кальция сыворотки [4]. Однако многие из этих факторов взаимосвязаны, что определяет необходимость проведения многофакторного анализа.

В целом логическое построение многофакторного анализа напоминало логику проведения однофакторного анализа, но это позволило оценить совокупное влияние нескольких факторов на риск развития ОПП. Для каждой группы факторов последовательно были построены несколько регрессионных моделей в соответствии с определенными клиническими гипотезами. Среди неспецифических факторов риска (таблица 4.1) статистически значимое влияние на риск ОПП оказывали возраст (OR 1,03 [95%ДИ 1,01-1,06], p=0,018) и ИМТ (OR 1,06 [95%ДИ 1,01-1,12], p=0,018), что в целом соответствует результатам однофакторного анализа. Примечательно, что коморбидный фон, косвенно выраженный в баллах по шкале CIRS, не был связан с риском развития ОПП (p=0,66) вопреки результатам однофакторного анализа (p=0,0028). Таким образом, можно сделать вывод о том, что после поправки на другие факторы риска

коморбидный фон не связан с ухудшением почечной функции в послеоперационном периоде. Это подтверждается и данными, представленными в таблице 4.2, где коморбидный фон представлен не количеством баллов по интегральной шкале, а отдельными нозологиями, и данными в таблице 4.3, где перечень нозологий был дополнен ХБП. Независимыми факторами риска ОПП являются возраст, ИМТ и анемия (с учетом наличия АГ, ИБС, ХСН, СД, ХОБЛ и ХБП).

Другой группой заболеваний, отягощающих коморбидный фон, которые могут потенциально влиять на риск ОПП, являются заболевания, непосредственно связанные с ПГПТ и косвенно отражающие тяжесть его течения. Такими факторами являются МКБ (OR 5,37 [95%ДИ 1,53-18,84], p=0,009), факт наличия малоэнергетических переломов (OR 5,6 [95%ДИ 1,4-22,4], p=0,015) и показатель МПК (OR 1,9 [95%ДИ 1,19-3,03], p=0,007), но не ЖКБ и язвенная болезнь (таблица 4.4). Отсюда следует, что пациенты с более продолжительным анамнезом ПГПТ и поражением «классических» органов-мишеней заболевания (почки и костная система, но не ЖКТ) подвержены более высокому риску развития ОПП. Данные многофакторного анализа являются более комплексной оценкой значимости вышеперечисленных факторов по сравнению с однофакторным анализом.

Среди факторов, непосредственно отражающих функцию почек или оказывающих влияние на неё, наиболее важными являются наличие в анамнезе ХБП, МКБ, протеинурия, косвенно отражающая предсуществующее хроническое тубулярное повреждение, а также факт введения РКС – таблица 4.5. Значимыми факторами были возраст (OR 1,03 [95%ДИ 1,01-1,06], p=0,013) и наличие протеинурии (OR 3,45 [95%ДИ 1,34-8,93], p=0,011), но не наличие ХБП, МКБ и введение РКС, что в целом соответствует результатам однофакторного анализа. Обращает на себя внимание, что в данном случае МКБ не является статистически значимым фактором риска (по сравнению с табл. 4.4), что, вероятно, можно объяснить присутствием в модели более значимых факторов. При включении в модель рСКФ вместо возраста и наличия ХБП (поскольку рСКФ косвенно

учитывает оба этих фактора) значимым фактором риска остается только протеинурия (OR 3,66 [95%ДИ 1,44-9,3], p=0,006) – таблица 4.6.

На функцию почек в послеоперационном периоде могут оказывать влияние приём препаратов групп иАПФ/БРА и антагонистов кальциевых каналов в связи с их влиянием на внутрипочечный кровоток путем вазодилатирующего действия на эфферентную и афферентную артериолы клубочка соответственно. При включении иАПФ/БРА в модель и факт их приёма, и наличие протеинурии являются значимыми факторами риска развития ОПП (OR 2,84 [95%ДИ 1,58-5,12], p=0,001 и OR 4,31 [95%ДИ 1,64-11,35], p=0,003 соответственно) – таблица 4.7. В то же время, при включении в модель БКК вместо иАПФ/БРА не было выявлено связи их приема с риском развития ОПП – таблица 4.8. В свою очередь, приём диуретиков также был значимым фактором риска развития ОПП (OR 2,23 [95%ДИ 1,11-4,44], p=0,023) – таблица 4.9. При одновременном включении в модель и иАПФ/БРА, и диуретиков значимыми факторами риска развития ОПП остаются приём иАПФ/БРА и протеинурия (OR 2,53 [95%ДИ 1,35-4,74], p=0,004 и OR 4,26 [95%ДИ 1,61-11,3], p=0,003 соответственно), но не приём диуретиков – таблица 4.10.

Существует упоминание о том, что статины могут оказывать протективное влияние в отношении развития ОПП в послеоперационном периоде [191]. Однако на нашей выборке мы не получили подтверждения этой гипотезы – таблица 4.11.

Интраоперационная гипотония наряду с приёмом иАПФ/БРА может оказывать синергичное неблагоприятное влияние на внутрипочечный кровоток, в связи с чем целесообразно рассматривать их в совокупности. Как следует из таблицы 4.12, значимыми факторами остаются протеинурия и приём иАПФ/БРА (OR 4,29 [95%ДИ 1,61-11,4], p=0,004 и OR 2,83 [95%ДИ 1,57-5,11], p=0,001 соответственно), но не ИОГ. Напомним, что в однофакторном анализе ИОГ также не увеличивала риск развития ОПП.

В наиболее полной модели, учитывающей как почечные, так и интраоперационные факторы, значимыми оставались рСКФ (OR 1,02 [95%ДИ 1,0-1,04], p=0,035) и приём иАПФ/БРА (OR 2,72 [95%ДИ 1,5-4,95], p=0,001) – таблица 4.13.

Как мы показали в главе 3, наиболее важными факторами риска, ассоциированными с ПГПТ, являются значения ПТГ и кальция крови. Поскольку в послеоперационном периоде мы измеряли только уровень ионизированного кальция крови, в регрессионной модели, результаты которой представлены в таблице 4.14, был использован именно этот показатель. Однако он не был статистически значимо связан с риском развития ОПП, в отличие от ПТГ (OR 1,03 [95%ДИ 1,01-1,05], p=0,002). Включение в модель размера аденомы качественно не меняет данный вывод (таблица 4.15), также как и включение таких факторов как гидратация и приём препаратов кальция в послеоперационном периоде (таблица 4.16). Таким образом, наиболее значимым ПГПТ-ассоциированным фактором риска развития ОПП является абсолютное значение концентрации ПТГ до операции и выраженность его снижения [3], что в целом соответствует результатам однофакторного анализа. Кроме того, в однофакторном анализе высокие значения общего кальция были ассоциированы с риском развития послеоперационного ОПП.

Одной из важнейших задач нашей работы было прогнозирование риска развития ОПП.

Мы построили модель логистической регрессии, включающую основные факторы риска, выявленные нами в однофакторном и многофакторном анализе – таблица 4.17. Данная модель может быть упрощена без статистически значимого ухудшения её качества – таблица 4.18. Наиболее значимыми предикторами, обеспечивающими наилучшую предсказательную способность вложенной модели, являются: наличие протеинурии, артериальной гипертензии, исходная рСКФ, предоперационный уровень ПТГ и общего кальция крови, но не возраст, ИМТ, факт постоянного приёма иАПФ/БРА [139]. Данная модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,79 [95%ДИ 0,695; 0,884], p<0,001.

Обращает на себя внимание тот факт, что фактор рСКФ имеет неочевидную связь с риском ОПП, а именно - по мере увеличения рСКФ отмечается увеличение риска развития ОПП. Закономерно ожидать, что для пациентов со сниженной и

нормальной функцией почек могут быть актуальны различные факторы риска. В связи с этим мы дополнительно проанализировали факторы риска в этих группах больных.

На первом этапе мы проанализировали факторы риска в группе пациентов с нормальной функцией почек.

Мы также построили модель логистической регрессии – таблица 4.19, упростив её без статистически значимого ухудшения её качества – таблица 4.20. У пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2) важными факторами риска развития ОПП остались наличие протеинурии, артериальной гипертензии, исходная рСКФ, предоперационные значения ПТГ и общего кальция крови. Сокращённая модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,793 [95%ДИ 0,691; 0,894], p<0,0001. При этом категориальные предикторы (протеинурия и артериальная гипертензия) оказывают примерное одинаковое влияние на риск развития ОПП. Чтобы сопоставить вклад количественных предикторов, мы применили стандартизацию. Как видно из таблицы 4.21, наиболее сильно влияет на риск ОПП предоперационный уровень ПТГ. Также важным фактором риска ОПП является значение рСКФ до операции. Причем согласно данным, представленным в таблицах 4.20 и 4.21, имеет место парадоксальная связь рСКФ с риском ОПП, а именно: по мере увеличения рСКФ отмечается увеличение риска развития ОПП. Подобная закономерность была отмечена ранее в исследовании Tonelli и соавт., включавшем более 920 тыс пациентов – уровень СКФ более 90 мл/мин/м^2 был ассоциирован с более высокой частотой развития неблагоприятных событий (смертность от всех причин, сердечно-сосудистые события, удвоение креатинина сыворотки крови в течение периода наблюдения) [175]. Авторы предполагают, что это наблюдение может отражать более быстрое прогрессирование ХБП, которая проявляется на начальной стадии гиперфильтрацией. Для пациентов, включенных в настоящее исследование, это ещё более актуально: следствием хронической гиперкальциемии являются тубулярные нарушения, сопровождаемые протеинурией и нарушением концентрационной функции почек [182], ввиду чего

доля пациентов с предсуществующей ХБП начальных стадий среди пациентов с ПГПТ высока. В свете вышесказанного закономерно, что протеинурия является фактором риска развития ОПП для пациентов с сохранной, но не сниженной функцией почек.

Таким образом, получить оценку вероятности риска развития ОПП после ПТЭ у пациентов с ПГПТ и сохранной функцией почек можно по уравнению:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = 1{,}41 * x_1 + 1{,}5 * x_2 + 0{,}07 * x_3 + 0{,}07 * x_4 + 2{,}76 * x_5 - 15{,}56\,,$$

где P – вероятность развития ОПП, x_1 – протеинурия (есть/нет), x_2 – артериальная гипертензия (есть/нет), x_3 – рСКФ до операции (мл/мин/1,73 м^2), x_4 - ПТГ до операции (пмоль/л), x_5 – общий кальций до операции (ммоль/л).

Оптимальным пороговым значением предсказанной вероятности ОПП для сокращенной модели является >0,58, что соответствует индексу Юдена 0,525. На основе данного значения предсказанной вероятности можно идентифицировать лиц с высоким риском развития ОПП в послеоперационном периоде после ПТЭ.

Если проанализировать данные, представленные в таблице 4.20, то становится очевидно, что основным модифицируемым фактором риска развития ОПП является предоперационный уровень ПТГ крови. В связи с этим предоперационную стратегию ведения данной группы больных можно улучшить путем снижения уровня ПТГ перед операцией до оптимальных или субоптимальных значений.

На втором этапе мы оценили проанализировали факторы риска в группе пациентов со сниженной функцией почек. Мы также построили модель логистической регрессии – таблица 4.22, упростив её без статистически значимого ухудшения её качества – таблица 4.23. У пациентов со сниженной функцией почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2) важными факторами риска развития ОПП

остались: ИМТ, факт приёма иАПФ/БРА и дооперационный уровень ПТГ крови. Что важно, значение исходной рСКФ для пациентов со сниженной почечной функцией не связано с риском развития ОПП. Иными словами, риск развития послеоперационного ОПП для этой категории больных одинаков вне зависимости от исходной стадии ХБП. Сокращённая модель обладает приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных моделью значений составила 0,84 [95%ДИ 0,729; 0,951], p<0,001. Чтобы сопоставить вклад количественных предикторов, мы также применили процедуру стандартизации. Как видно из таблицы 4.24, наиболее сильно влияет на риск ОПП предоперационный уровень ПТГ.

Таким образом, получить оценку вероятности риска развития ОПП после ПТЭ у пациентов с ПГПТ и сниженной функцией почек можно по уравнению:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = 0{,}15 * x_1 + 1{,}38 * x_2 + 0{,}05 * x_3 - 7{,}15 ,$$

где P – вероятность развития ОПП, x_1 – ИМТ (кг/м^2), x_2 – приём иАПФ/БРА (есть/нет), x_3 – ПТГ до операции (пмоль/л).

Оптимальным пороговым значением предсказанной вероятности ОПП для сокращенной модели является > 0,439, что соответствует индексу Юдена 0,589. На основе данного значения предсказанной вероятности можно идентифицировать лиц с высоким риском развития ОПП в послеоперационном периоде после ПТЭ.

Если проанализировать данные, представленные в таблице 4.22, то становится очевидно, что потенциально модифицируемыми факторами риска развития ОПП являются предоперационный уровень ПТГ крови и факт приёма иАПФ/БРА. В связи с этим предоперационную стратегию ведения данной группы больных можно улучшить путем снижения уровня ПТГ перед операцией до оптимальных или субоптимальных значений, а также целесообразна временная

периоперационная отмена терапии иАПФ/БРА и перевод пациентов на приём антигипертензивных препаратов других групп (блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы). Формально модифицируемым фактором риска можно считать ИМТ, однако очевидно, что ИМТ крайне сложно изменить в короткие сроки. В связи с этим следует проявить особую настороженность в плане возможного развития ОПП у лиц с ИМТ выше порогового значения 27,8 кг/м^2.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации определяются как малой её изученностью, так и ограничениями настоящего исследования. Во-первых, исследование носило ретроспективный и одноцентровый характер. Во-вторых, в связи с ретроспективным характером исследования, у части больных определение пред- и постоперационного уровня креатинина проводилось в разных лабораториях, что могло повлиять на результат. Также мы не имели возможности оценить влияние на риск ОПП такого важного фактора как кальциурия. В-третьих, предложенный нами способ прогнозирования риска ОПП нуждается во внешней валидации. В-четвертых, необходимо проведение проспективных исследований, направленных на изучение эффективности выявленных нами возможностей оптимизации предоперационного ведения пациентов в отношении снижения частоты развития послеоперационного ОПП.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость острого повреждения почек после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза по результатам нашего исследования является существенно выше ожидаемой, и составляет 36,6%.

2. Независимыми факторами риска развития острого повреждения почек после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза являются: возраст, индекс массы тела, анемия, наличие малоэнергетических переломов в анамнезе, значение минеральной плотности кости, протеинурия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень паратиреоидного гормона.

3. Риск развития ОПП в послеоперационном периоде после ПТЭ может быть оценен при помощи предложенного метода с точностью 79,31% для пациентов с сохранной исходной функцией почек и 78,43% для пациентов со сниженной функцией почек.

4. Полученные данные позволяют стратифицировать пациентов по степени риска развития ОПП, что во многом определяет особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокий риск развития острого повреждения почек после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза должен быть в обязательном порядке принят во внимание, факторы риска развития этого осложнения должны быть выявлены при планировании ПТЭ.

2. Выявленные факторы риска острого повреждения почек должны быть учтены, при этом особое внимание должно быть уделено модифицируемым факторам риска: индексу массы тела, анемии, факту приёма иАПФ/БРА, предоперационному уровню ПТГ.

3. В плане предоперационной подготовки к ПТЭ целесообразно использовать разработанный нами способ прогнозирования острого повреждения почек.

4. При планировании ПТЭ следует рассмотреть возможность временной отмены иАПФ/БРА и замены на другой антигипертензивный препарат до операции, а также снижения предоперационного уровня ПТГ путем назначения препаратов группы кальцимиметиков при значении ПТГ сыворотки крови более 16,95 пмоль/л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ - 95% доверительный интервал

АГ – артериальная гипертензия

БКК - блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензин -превращающего фактора

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИОГ – интраоперационная гипотония

КТ - компьютерная томография

МКБ – мочекаменная болезнь

МПК – минеральная плотность кости

ОПП - острое повреждение почек

ОЩЖ – околощитовидная железа

ПГПТ - первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ - паратиреоидэктомия

РКС – рентгенконтрастное средство

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – среднее артериальное давление

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

AUC-ROC – площадь под ROC-кривой (area under ROC curve)

CIRS - cumulative illness rating scale

FGF-23 - фактор роста фибробластов-23

OR – отношение шансов

RR – относительный риск

SBA – скрининговая балансовая точность

SD – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. / И.И. Дедов, Г.А.Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, Н.С. Кузнецов, Е.А. Пигарова, А.К. Фремкина, Л.В. Егшатян, Е.О. Мамедова, Ю.А. Крупинова // Проблемы эндокринологии.- 2016.- Т. 62, № 6.- С. 40-77 Dedov I.I. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, N.G. Mokrysheva, L.Ya. Rozhinskaya, N.S. Kusnezov, E.A. Pigarova, A.K. Eremkina, L.V. Egshatyan, E.O. Mamedova, Yu.A. Krupinova // Problems of Endocrinology.- 2016.- Vol. 62, № 6.- P. 40-77. (In Russ.)
2. Мокрышева Н.Г. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). / Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, Е.В. Перетокина, Л.Г. Ростомян, С.С. Мирная, В.С. Пронин, Н.В. Маркина, Е.Н. Шебешева, М.Б. Анциферов, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии.- 2012.- Т. 58, № 5.- С. 16-20 Mokrysheva N.G. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. / N.G. Mokrysheva, L.I. Rozhinskaia, E.V. Peretokina, L.G. Rostomian, S.S. Mirnaia, V.S. Pronin, N.V. Markina, E.N. Shebesheva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov // Problems of Endocrinology.- 2012.- Vol. 58, № 5.- P. 16-20. (In Russ.)
3. Паршина Е.В. Многофакторный анализ причин острого почечного повреждения после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. / Е.В. Паршина, А.Б. Зулькарнаев, С.С. Михайлова, П.Н. Кислый, Р.А. Черников // Нефрология и диализ.- 2020.- Т. 22 , № 3.- С. 372-382.
4. Паршина Е.В. Острое почечное повреждение после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза: распространённость и факторы риска.

/ Е.В. Паршина, А.Б. Зулькарнаев, С.С. Михайлова, П.Н. Кислый, Р.А. Черников // Нефрология и диализ.- 2020.- Т. 22, № 4.- С. 496-505.

5. Паршина Е.В. Тубулярный транспорт кальция в почках, физиология и клиническое значение: terra «cognita». / Е.В. Паршина // Нефрология и диализ.- 2020.- Т. 22 , № 2.- С. 170-180.
6. Adam M.A. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. / M.A. Adam, B.R. Untch, M.E. Danko, S. Stinnett, D. Dixit, J. Koh, J.R. Marks, J.A. Olson Jr // J Clin Endocrinol Metab.- 2010.- Vol. 95, № 11.- P. 4917-4924.
7. Adami S. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. / S. Adami, C. Marcocci, D. Gatti // J Bone Miner Res.- 2002.- Vol. 17 Suppl 2.- P. 18-23.
8. Albright F. The parathyroid glands and metabolic bone disease. / F. Albright, E.C. Reifenstein // Ulster Med J.- 1950.- Vol. 19, № 1.- P. 130-131.
9. Alexander R.T. Paracellular calcium transport across renal and intestinal epithelia. / R.T. Alexander, J. Rievaj, H. Dimke // Biochem Cell Biol.- 2014.- Vol. 92, № 6.- P. 467-480
10. Amasheh S. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. / S. Amasheh, N. Meiri, A.H. Gitter, T. Schöneberg, J. Mankertz, J.D. Schulzke, M. Fromm // J Cell Sci.- 2002.- Vol. 115, № Pt 24.- P. 4969-4976.
11. Andrukhova O. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. / O. Andrukhova, A. Smorodchenko, M. Egerbacher, C. Streicher, U. Zeitz, R. Goetz, V. Shalhoub, M. Mohammadi, E.E. Pohl, B. Lanske, R.G. Erben // EMBO J.- 2014.- Vol. 33, № 3.- P. 229-246.
12. Applewhite M.K. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. / M.K. Applewhite, D.F. Schneider // Oncologist.- 2014.- Vol. 19, № 9.- P. 919-929.
13. Arya A.K. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. / A.K. Arya, S.K. Bhadada, S. Mukherjee, P. Singh, S.S.

Rana, D. Dahiya, A. Sood, U.N. Saikia, M. Prakash, D.K. Bhasin, A. Behera, R. Walia, A. Bhansali // Indian J Med Res.- 2018.- Vol. 148, № 6.- P. 721-727.

14. Bagshaw S.M. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. / S.M. Bagshaw, C. George, I. Dinu, R. Bellomo // Nephrol Dial Transplant.- 2008.- Vol. 23, № 4.- P. 1203-1210.
15. Bandeira F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. / F. Bandeira, N.E. Cusano, B.C. Silva, S. Cassibba, C.B Almeid.a, V.C. Machado, J.P. Bilezikian // Arq Bras Endocrinol Metabol.- 2014.- Vol. 58, № 5.- P. 553-561.
16. Bandeira F. Hyperparathyroidism and Bone Health. / F. Bandeira, S. Cassibba // Curr Rheumatol Rep.- 2015.- Vol. 17, № 7.- 48.
17. Bell N.H. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. / N.H. Bell // J Clin Invest.- 2003.- Vol. 111, № 8.- P. 1120-1122.
18. Bellomo R. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum, R.L. Mehta, P. Palevsky // Crit Care.- 2004.- Vol. 8, № 4.- P. 204-212.
19. Bellomo R. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. / R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco // Intensive Care Med.- 2007.- Vol. 33, № 3.- P. 409-413.
20. Benhami A. Ambulatory surgery under local anesthesia for parathyroid adenoma: Feasibility and outcome. / A. Benhami, E. Chuffart, N. Christou, S. Liva-Yonnet, M. Mathonnet // J Visc Surg.- 2018.- Vol. 155, № 4.- P. 253-258.
21. Bhadada SK. High prevalence of cholelithiasis in primary hyperparathyroidism: a retrospective analysis of 120 cases. / S.K. Bhadada, A. Bhansali, V.N. Shah, A. Behera, M. Ravikiran, R. Santosh // Indian J Gastroenterol.- 2011.- Vol. 30, № 2.- P. 100-101.
22. Bihorac A. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. / A. Bihorac, S. Yavas, S. Subbiah, C.E.

Hobson, J.D. Schold, A. Gabrielli, A.J. Layon, M.S. Segal // Ann Surg.- 2009.- Vol. 249, № 5.- P. 851-858.

23. Bilezikian J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. / J.P. Bilezikian, M.L. Brandi, R. Eastell, S.J. Silverberg, R. Udelsman, C. Marcocci, J.T. Potts Jr // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 10.- P. 3561-3569.
24. Bilezikian J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. / J.P. Bilezikian, A.A. Khan, J.T. Jr Potts; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism // J Clin Endocrinol Metab.- 2009.- Vol. 94, № 2.- P. 335-339.
25. Bilezikian J.P. Hyperparathyroidism. / J.P. Bilezikian, L. Bandeira, A. Khan, N.E. Cusano // Lancet.- 2018.- Vol. 391, № 10116.- P. 168-178.
26. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. / J.P. Bilezikian, N.E. Cusano, A.A. Khan, J.M. Liu, C. Marcocci, F. Bandeira // Nat Rev Dis Primers.- 2016.- Vol. 2.- 16033.
27. Blaine J. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. / J. Blaine, M. Chonchol, M. Levi // Clin J Am Soc Nephrol.- 2015.- Vol. 10, № 7.- P. 1257-1272.
28. Boehm B.O. The parathyroid as a target for radiation damage. / B.O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J.W. Dietrich // N Engl J Med.- 2011.- Vol. 365, № 7.- P. 676-678.
29. Brini M. The plasma membrane Ca^{2+} ATPase and the plasma membrane sodium calcium exchanger cooperate in the regulation of cell calcium. / M. Brini, E. Carafoli // Cold Spring Harb Perspect Biol.- 2011.- Vol. 3, № 2.- a004168.
30. Brown J.R. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. / J.R. Brown, R.P. Cochran, T.A. MacKenzie, A.P. Furnary, K.S. Kunzelman, C.S. Ross, C.W. Langner, D.C. Charlesworth, B.J. Leavitt, L.J. Dacey, R.E. Helm, J.H. Braxton, R.A. Clough, R.F. Dunton, G.T.

O'Connor; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group // Ann Thorac Surg.- 2008.- Vol. 86, № 1.- P. 4-11.

31. Brunaud L. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. / L. Brunaud, A. Germain, R. Zarnegar, M. Rancier, S. Alrasheedi, C. Caillard, A. Ayav, G. Weryha, E. Mirallie, L. Bresler // Surgery.- 2009.- Vol. 146, № 6.- P. 1035-1041.
32. Calì T. Regulation of Cell Calcium and Role of Plasma Membrane Calcium ATPases. / T. Calì, M. Brini, E. Carafoli // Int Rev Cell Mol Biol.- 2017.- Vol. 332.- P. 259-296.
33. Castellano E. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: a comparison between silent and symptomatic patients. / E. Castellano, R. Attanasio, A. Latina, G.L. Visconti, S. Cassibba, G. Borretta // Endocr Pract.- 2017.- Vol. 23, № 2.- P. 157-162.
34. Cha S.K. Protein kinase C inhibits caveolae-mediated endocytosis of TRPV5. / S.K. Cha, T. Wu, C.L. Huang // Am J Physiol Renal Physiol.- 2008.- Vol. 294, № 5.- P. 1212-1221.
35. Cha S.K. WNK4 kinase stimulates caveola-mediated endocytosis of TRPV5 amplifying the dynamic range of regulation of the channel by protein kinase C. / S.K. Cha, C.L. Huang // J Biol Chem.- 2010.- Vol. 285, № 9.- P. 6604-6611.
36. Chertow G.M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. / G.M. Chertow, E. Burdick, M. Honour, J.V. Bonventre, D.W. Bates // J Am Soc Nephrol.- 2005.- Vol. 16, № 11.- P. 3365-3370.
37. Chiodini I. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. / I. Chiodini, E. Cairoli, S. Palmieri, J. Pepe, M.D. Walker // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 6.- P. 805-820.
38. Cipriani C. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. / C. Cipriani, F. Biamonte, A.G. Costa, C. Zhang, P. Biondi, D. Diacinti, J. Pepe, S. Piemonte, A. Scillitani, S. Minisola, J.P. Bilezikian // J Clin Endocrinol Metab.- 2015.- Vol. 100, № 4.- P. 1309-1315.

39. Coca S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. / S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh // Kidney Int.- 2012.- Vol. 81, № 5.- P. 442-448.
40. Cong X. Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. / X. Cong, L. Shen, X. Gu // Urolithiasis.- 2018.- Vol. 46, № 5.- P. 453-457.
41. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. / O. Cope // N Engl J Med.- 1966.- Vol. 274, № 21.- P. 1174-1182.
42. Corbetta S. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. / S. Corbetta, A. Baccarelli, A. Aroldi, L. Vicentini, G.B. Fogazzi, C. Eller-Vainicher, C. Ponticelli, P. Beck-Peccoz, A. Spada // J Endocrinol Invest.- 2005.- Vol. 28, № 2.- P. 122-128.
43. Corleto V.D. Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study. / V.D. Corleto, S. Minisola, A. Moretti, C. Damiani, C. Grossi, S. Ciardi, G. D'Ambra, C. Bordi, R. Strom, G. Spagna, G. Delle Fave, B. Annibale // J Clin Endocrinol Metab.- 1999.- Vol. 84, № 12.- P. 4554-4558.
44. Cvijovic G. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism - an never ending story? / G. Cvijovic, D. Micic, A. Kendereski, N. Milic, S. Zoric, M. Sumarac-Dumanovic, D. Stamenkovic-Pejkovic, S. Polovina, D. Jeremic, A. Gligic // Exp Clin Endocrinol Diabetes.- 2015.- Vol. 123, № 6.- P. 336-341.
45. Davies D.R. Complications after parathyroidectomy. Fractures from low calcium and magnesium convulsions. / D.R. Davies, M. Friedman // J Bone Joint Surg Br.- 1966.- Vol. 48, № 1.- P. 117-126.
46. de Groot T. Molecular mechanisms of calmodulin action on TRPV5 and modulation by parathyroid hormone. / T. de Groot, N.V. Kovalevskaya, S. Verkaart, N. Schilderink, M. Felici, E.A. van der Hagen, R.J. Bindels, G.W. Vuister, J.G. Hoenderop // Mol Cell Biol.- 2011.- Vol. 31, № 14.- P. 2845-2853.

47. de Groot T. Parathyroid hormone activates TRPV5 via PKA-dependent phosphorylation. / T. de Groot, K. Lee, M. Langeslag, Q. Xi, K. Jalink, R.J. Bindels, J.G. Hoenderop // J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 20, № 8.- P. 1693-1704.
48. De Lucia F. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. / F. De Lucia, S. Minisola, E. Romagnoli, J. Pepe, C. Cipriani, A. Scillitani, N. Parikh, D.S. Rao // J Endocrinol Invest.- 2013.- Vol. 36, № 2.- P. 123-126.
49. Dempster D.W. Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism. / D.W. Dempster, R. Müller, H. Zhou, T. Kohler, E. Shane, M. Parisien, S.J. Silverberg, J.P. Bilezikian // Bone.- 2007.- Vol. 41, № 1.- P. 19-24.
50. Dillon M.L. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. / M.L. Dillon, L.A. Frazee // Am J Ther.- 2011.- Vol. 18, № 4.- P. 313-322.
51. Dimke H. Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. / H. Dimke, P. Desai, J. Borovac, A. Lau, W. Pan, R.T. Alexander // Am J Physiol Renal Physiol.- 2013.- Vol. 304, № 6.- P. 761-769.
52. Edwards A. A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. / A. Edwards, O. Bonny // Am J Physiol Renal Physiol.- 2018.- Vol. 315, № 4.- P. 942-953.
53. Egan R. J. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective cohort study. / R.J. Egan, F. Dewi, R. Arkell, J. Ansell, S. Zouwail, D. Scott-Coombes, M. Stechman // International Journal of Surgery.- 2016.- Vol. 27.- P. 138-141
54. Egan R.J. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. / R.J. Egan, D.M. Scott-Coombes // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 6.- P. 847-859.
55. Ejlsmark-Svensson H. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. / H.

Ejlsmark-Svensson, L. Rolighed, L. Rejnmark // J Clin Endocrinol Metab.- 2019.- Vol. 104, № 8.- P. 3223-3232.

56. Ejlsmark-Svensson H. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. / H. Ejlsmark-Svensson, L.S. Bislev, L. Rolighed, T. Sikjaer, L. Rejnmark // J Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 103, № 9.- P. 3574-3583.
57. Ejlsmark-Svensson H. Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. / H. Ejlsmark-Svensson, L.S. Bislev, S. Lajlev, T. Harsløf, L. Rolighed, T. Sikjaer, L. Rejnmark // J Bone Miner Res.- 2018.- Vol. 33, № 9.- P. 1657-1664.
58. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury. / G. Eknoyan // Adv Chronic Kidney Dis.- 2008.- Vol. 15, № 3.- P. 308-313.
59. Eller-Vainicher C. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. / C. Eller-Vainicher, S. Palmieri, E. Cairoli, G. Goggi, A. Scillitani, M. Arosio, A. Falchetti, I. Chiodini // J Am Geriatr Soc.- 2018.- Vol. 66, № 3.- P. 518-524.
60. Erben R.G. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. / R.G. Erben, O. Andrukhova // Bone.- 2017.- Vol. 100.- P. 62-68.
61. Ermetici F. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. / F. Ermetici, M. Filopanti, U. Verga, E. Passeri, G. Dito, A.E. Malavazos, C. Mapelli, M.E. Raggi, A. Spada, S. Corbetta // Eur J Endocrinol.- 2015.- Vol. 173, № 4.- P. 441-446.
62. Eufrazino C. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. / C. Eufrazino, A. Veras, F. Bandeira // Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.- 2013.- Vol. 6.- P. 69-74.
63. Evenepoel P. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. / P. Evenepoel, K. Claes, D. Kuypers, B. Maes, Y. Vanrenterghem // Nephrol Dial Transplant.- 2005.- Vol. 20, № 8.- P. 1714-1720.

64. Evenepoel P. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. / P. Evenepoel, K. Claes, D.R. Kuypers, F. Debruyne, Y. Vanrenterghem // Nephrol Dial Transplant.- 2007.- Vol. 22, № 6.- P. 1730-1737.
65. Farquhar MG. The glomerular basement membrane: not gone, just forgotten. / M.G. Farquhar // J Clin Invest.- 2006.- Vol. 116, № 8.- P. 2090-2093.
66. Faucheux C. Nuclear localization of type I parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptors in deer antler osteoclasts: evidence for parathyroid hormone-related protein and receptor activator of NF-kappaB-dependent effects on osteoclast formation in regenerating mammalian bone. / C. Faucheux, M.A. Horton, J.S. Price // J Bone Miner Res.- 2002.- Vol. 17, № 3.- P. 455-464.
67. Feldstein C.A. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. / C.A. Feldstein, M. Akopian, D. Pietrobelli, A. Olivieri, D. Garrido // Clin Exp Hypertens.- 2010.- Vol. 32, № 3.- P. 154-158.
68. Fraser W.D. Hyperparathyroidism. / W.D. Fraser // Lancet.- 2009.- Vol. 374, № 9684.- P. 145-158.
69. Gammelager H. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. / H. Gammelager, C.F. Christiansen, M.B. Johansen, E. Tønnesen, B. Jespersen, H.T. Sørensen // Crit Care.- 2014.- Vol. 18, № 5.- 492.
70. Gianotti L. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism. / L. Gianotti, F. Tassone, F. Cesario, A. Pia, P. Razzore, G. Magro, A. Piovesan, G. Borretta // J Clin Endocrinol Metab.- 2006.- Vol. 91, № 8.- P. 3011-3016.
71. Gong Y. Claudin-14 regulates renal Ca^{++} transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. / Y. Gong, V. Renigunta, N. Himmerkus, J. Zhang, A. Renigunta, M. Bleich, J. Hou // EMBO J.- 2012.- Vol. 31, № 8.- P. 1999-2012.
72. Graciolli F.G. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. / F.G. Graciolli, K.R. Neves, F. Barreto,

D.V. Barreto, L.M. Dos Reis, M.E. Canziani, Y. Sabbagh, A.B. Carvalho, V. Jorgetti, R.M. Elias, S. Schiavi, R.M.A. Moysés // Kidney Int.- 2017.- Vol. 91, № 6.- P. 1436-1446.

73. Graff-Baker A.N. Parathyroidectomy for Patients With Primary Hyperparathyroidism and Associations With Hypertension. / A.N. Graff-Baker, L.T. Bridges, Q. Chen, M.B. Faries, M. Said // JAMA Surg.- 2020.- Vol. 155, № 1.- P. 32-39.

74. Guo Y. Parathyroid hormone induces epithelial-to-mesenchymal transition via the Wnt/β-catenin signaling pathway in human renal proximal tubular cells. / Y. Guo, Z. Li, R. Ding, H. Li, L. Zhang, W. Yuan, Y. Wang // Int J Clin Exp Pathol.- 2014.- Vol. 7, № 9.- P. 5978-5987.

75. Gurevich Y. Possible prevention of hungry bone syndrome following parathyroidectomy by preoperative use of pamidronate. / Y. Gurevich, L. Poretsky // Otolaryngol Head Neck Surg.- 2008.- Vol. 138, № 3.- P. 403-404.

76. Heath H. 3rd. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. / H. 3rd Heath, S.F. Hodgson, M.A. Kennedy // N Engl J Med.- 1980.- Vol. 302, № 4.- P. 189-193.

77. Hendrickson C.D. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? / C.D. Hendrickson, D.J. Castro Pereira, R.J. Comi // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 8.- P. 2646-2650.

78. Heung M. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. / M. Heung, D.E. Steffick, K. Zivin, B.W. Gillespie, T. Banerjee, C.Y. Hsu, N.R. Powe, M.E. Pavkov, D.E. Williams, R. Saran, V.B. Shahinian; Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team // Am J Kidney Dis.- 2016.- Vol. 67, № 5.- P. 742-752.

79. Hoenderop J.G. Calcium absorption across epithelia. / J.G. Hoenderop, B. Nilius, R.J. Bindels // Physiol Rev.- 2005.- Vol. 85, № 1.- P. 373-422.

80. Hoenderop J.G. Molecular identification of the apical Ca2+ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. / J.G. Hoenderop, A.W. van der Kemp,

A. Hartog, S.F. van de Graaf, C.H. van Os, P.H. Willems, R.J. Bindels // J Biol Chem.- 1999.- Vol. 274, № 13.- P. 8375-8378.

81. Hoenderop J.G. Renal Ca2+ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. / J.G. Hoenderop, J.P. van Leeuwen, B.C. van der Eerden, F.F. Kersten, A.W. van der Kemp, A.M. Mérillat, J.H. Waarsing, B.C. Rossier, V. Vallon, E. Hummler, R.J. Bindels // J Clin Invest.- 2003.- Vol. 112, № 12.- P. 1906-1914.
82. Hoover R.S. PTH modulation of NCC activity regulates TRPV5 Ca2+ reabsorption. / R.S. Hoover, V. Tomilin, L. Hanson, O. Pochynyuk, B. Ko // Am J Physiol Renal Physiol.- 2016.- Vol. 310, № 2.- P. 144-151.
83. Hoste E.A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. / E.A. Hoste, S.M. Bagshaw, R. Bellomo, C.M. Cely, R. Colman, D.N. Cruz, K. Edipidis, L.G. Forni, C.D. Gomersall, D. Govil, P.M. Honoré, O. Joannes-Boyau, M. Joannidis, A.M. Korhonen, A. Lavrentieva, R.L. Mehta, P. Palevsky, E. Roessler, C. Ronco, S. Uchino, J.A. Vazquez, E. Vidal Andrade, S. Webb, J.A. Kellum // Intensive Care Med.- 2015.- Vol. 41, № 8.- P. 1411-1423.
84. Hou J. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. / J. Hou, A. Renigunta, M. Konrad, A.S. Gomes, E.E. Schneeberger, D.L. Paul, S. Waldegger, D.A. Goodenough // J Clin Invest.- 2008.- Vol. 118, № 2.- P. 619-628.
85. Hou J. The kidney tight junction (Review). / J. Hou // Int J Mol Med.- 2014.- Vol. 34, № 6.- P. 1451-1457.
86. Imbrici P. Major channels involved in neuropsychiatric disorders and therapeutic perspectives. / P. Imbrici, D.C. Camerino, D. Tricarico // Front Genet.- 2013.- Vol. 4.- 76.
87. 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.

88. Iwata S. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. / S. Iwata, M.D. Walker, M.R. Di Tullio, E. Hyodo, Z. Jin, R. Liu, R.L. Sacco, S. Homma, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2012.- Vol. 97, № 1.- P. 132-137.
89. Jiang Y. WNK4 enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalciuria of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK4. / Y. Jiang, W.B. Ferguson, J.B. Peng // Am J Physiol Renal Physiol.- 2007.- Vol. 292, № 2.- P. 545-554.
90. Jorde R. The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake. / R. Jorde, K. Szumlas, E. Haug, J. Sundsfjord // Eur J Nutr.- 2002.- Vol. 41, № 6.- P. 258-263.
91. Kalla A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. / A. Kalla, P. Krishnamoorthy, A. Gopalakrishnan, J. Garg, N.C. Patel, V.M. Figueredo. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample // Int J Cardiol.- 2017.- Vol. 227.- P. 335-337.
92. Kaminskyi O.V. Giperparatyreoz ta urazhennia pryshchytopodibnykh zaloz u osib, oprominenykh vnaslidok avarii na CHAES [Hyperparathyroidism and parathyroid lesions in the CHNPP accident survivors]. / O.V. Kaminskyi, O.V. Kopylova, D.E. Afanasyev, K.M. Loganovsky, V.V. Talko, I.M. Muraveva, I.G. Chikalova, O.V. Tepla, I.O. Kiseliova, N.V. Bryliova, K.O. Gryschenko, L.O. Tsvet, O.Y. Pleskach // Probl Radiac Med Radiobiol.- 2019.- Vol. 24.- P. 380-394.
93. Kazaure H.S. The devil is in the details: Assessing treatment and outcomes of 6,795 patients undergoing remedial parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. / H.S. Kazaure, S. Thomas, R.P. Scheri, M.T. Stang, S.A. Roman, J.A. Sosa // Surgery.- 2019.- Vol. 165, № 1.- P. 242-249.
94. Khan A.A. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. / A.A. Khan, J.P. Bilezikian, A.W. Kung, M.M. Ahmed, S.J. Dubois, A.Y. Ho, D. Schussheim, M.R. Rubin, A.M. Shaikh, S.J. Silverberg, T.I. Standish, Z. Syed, Z.A. Syed // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.- Vol. 89, № 7.- P. 3319-3325.

95. Khan A.A. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. / A.A. Khan, D.A. Hanley, R. Rizzoli, J. Bollerslev, J.E. Young, L. Rejnmark, R. Thakker, P. D'Amour, T. Paul, S. Van Uum, M.Z. Shrayyef, D. Goltzman, S. Kaiser, N.E. Cusano, R. Bouillon, L. Mosekilde, A.W. Kung, S.D. Rao, S.K. Bhadada, B.L. Clarke, J. Liu, Q. Duh, E.M. Lewiecki, F. Bandeira, R. Eastell, C. Marcocci, S.J. Silverberg, R. Udelsman, K.S. Davison, J.T. Jr Potts, M.L .Brandi, J.P. Bilezikian // Osteoporos Int.- 2017.- Vol. 28, № 1.- P. 1-19.

96. Khokar A.M. Parathyroidectomy is Safe in Elderly Patients: A National Surgical Quality Improvement Program Study. / A.M. Khokar, K.M. Kuchta, T.A. Moo-Young, D.J. Winchester, R.A. Prinz // World J Surg.- 2020.- Vol. 44, № 2.- P. 526-536.

97. Konrad M. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. / M. Konrad, A. Schaller, D. Seelow, A.V. Pandey, S. Waldegger, A. Lesslauer, H. Vitzthum, Y. Suzuki, J.M. Luk, C. Becker, K.P. Schlingmann, M. Schmid, J. Rodriguez-Soriano, G. Ariceta, F. Cano, R. Enriquez, H. Juppner, S.A. Bakkaloglu, M.A. Hediger, S. Gallati, S.C. Neuhauss, P. Nurnberg, S. Weber // Am J Hum Genet.- 2006.- Vol. 79, № 5.- P. 949-957.

98. Kosch M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. / M. Kosch, M. Hausberg, K. Vormbrock, K. Kisters, G. Gabriels, K.H. Rahn, M. Barenbrock // Cardiovasc Res.- 2000.- Vol. 47, № 4.- P. 813-818.

99. Kozak J.A. Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells. [Text] / J.A. Kozak, J.W. Putney Jr.- Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.- 2018.- Chapter 13.

100. Kukora J.S. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. / J.S. Kukora, M. A. Zeiger, O. H. Clark, C. S. Grant, S. F. Hodgson, G. L. Irvin 3rd, M. Kleerekoper, J. L. Pasieka,

A. R. Shaha, G. B. Thompson, J. A. van Heerden, C. J. Weber, AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism // Endocr Pract.- 2005.- Vol. 11, № 1.- P. 49-54.

101. Kuro-o M. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. / M. Kuro-o, Y. Matsumura, H. Aizawa, H. Kawaguchi, T. Suga, T. Utsugi, Y. Ohyama, M. Kurabayashi, T. Kaname, E. Kume, H. Iwasaki, A. Iida, T. Shiraki-Iida, S. Nishikawa, R. Nagai, Y.I. Nabeshima // Nature.- 1997.- Vol. 390, № 6655.- P. 45-51.

102. Lambers T.T. Calbindin-D28K dynamically controls TRPV5-mediated Ca2+ transport. / T.T. Lambers, F. Mahieu, E. Oancea, L. Hoofd, F. de Lange, A.R. Mensenkamp, T. Voets, B. Nilius, D.E. Clapham, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels // EMBO J.- 2006.- Vol. 25, № 13.- P. 2978-2988.

103. Lanitis S. Recurrent acute pancreatitis as the first and sole presentation of undiagnosed primary hyperparathyroidism. / S. Lanitis, S. Sivakumar, N. Zaman, O. Westerland, R. Al Mufti, D.J. Hadjiminas // Ann R Coll Surg Engl.- 2010.- Vol. 92, № 2.- P. 29-31.

104. Lee I.T. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. / I.T. Lee, W.H. Sheu, S.T. Tu, S.W. Kuo, D. Pei // J Bone Miner Metab.- 2006.- Vol. 24, № 3.- P. 255-258.

105. Lee J.H. Osteitis fibrosa cystica mistaken for malignant disease. / J.H. Lee, S.M. Chung, H.S. Kim // Clin Exp Otorhinolaryngol.- 2013.- Vol. 6, № 2.- P. 110-113.

106. Lee J.J. Effects of phospho- and calciotropic hormones on electrolyte transport in the proximal tubule. / J.J. Lee, A. Plain, M.R. Beggs, H. Dimke, R.T. Alexander // F1000Res.- 2017.- Vol. 6.- P. 1797.

107. Lee P. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. / P. Lee, L. Schiffmann, G. Offermann, J. Beige // Kidney Blood Press Res.- 2004.- Vol. 27.- P. 191-196

108. Leunissen EH. The epithelial calcium channel TRPV5 is regulated differentially by klotho and sialidase. / E.H. Leunissen, A.V. Nair, C. Büll, D.J. Lefeber, F.L. van Delft, R.J. Bindels, J.G. Hoenderop // J Biol Chem.- 2013.- Vol. 288, № 41.- P. 29238-29246.

109. Li C.C. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. / C.C. Li, C. Yang, S. Wang, J. Zhang, X.R. Kong, J. Ouyang // Exp Clin Endocrinol Diabetes.- 2012.- Vol. 120, № 4.- P. 229-233.

110. Liu M. Cognition and cerebrovascular function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. / M. Liu, M. Sum, E. Cong, I. Colon, M. Bucovsky, J. Williams, A. Kepley, J. Kuo, J.A. Lee, R.M. Lazar, R. Marshall, S. Silverberg, M.D. Walker // J Endocrinol Invest.- 2020.- Vol. 43, № 3.- P. 369-379.

111. Luigi P. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. / P. Luigi, F.M. Chiara, Z. Laura, M. Cristiano, C. Giuseppina, C. Luciano, P. Giuseppe, C. Sabrina, S. Susanna, C. Antonio, C. Giuseppe, T. Giorgio de, L. Claudio // Int J Endocrinol.- 2012.- Vol. 2012.- 408295.

112. Marcocci C. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. / C. Marcocci, J. Bollerslev, A.A. Khan, D.M. Shoback // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 10.- P. 3607-3618.

113. Martin A. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. / A. Martin, V. David, L.D. Quarles // Physiol Rev.- 2012.- Vol. 92, № 1.- P. 131-155.

114. Matsumura Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. / Y. Matsumura, H. Aizawa, T. Shiraki-Iida, R. Nagai, M. Kuro-o, Y. Nabeshima // Biochem Biophys Res Commun.- 1998.- Vol. 242, № 3.- P. 626-630.

115. McMahon D.J. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. / D.J. McMahon, A. Carrelli, N. Palmeri, C. Zhang, M. DiTullio, S.J. Silverberg, M.D. Walker // J Clin Endocrinol Metab.- 2015.- Vol. 100, № 12.- P. 4399-4407.

116. Meersch M. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. / M. Meersch, C. Schmidt, A. Hoffmeier, H. Van Aken, C. Wempe, J. Gerss, A. Zarbock // Intensive Care Med.- 2017.- Vol. 43, № 11.- P. 1551-1561.

117. Mehta R.L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah, B.A. Molitoris, C. Ronco, D.G. Warnock, A. Levin; Acute Kidney Injury Network // Crit Care.- 2007.- Vol. 11, №2.- R31.

118. Mendoza-Moreno F. Analysis of the Increase in Bone Mineral Density After Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. / F. Mendoza-Moreno, M. Díez-Alonso, E. Ovejero-Merino, A. Sánchez-Gollarte, R. Alvarado-Hurtado, B. Matías-García, Á. Rodríguez-Pascual, C. Medina-Reinoso, T. Ratia-Jiménez, F. Hernández-Merlo, J. Granell-Vicent // J Clin Densitom.- 2019.- Vol. 22, № 2.- P. 171-178.

119. Miller M. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. / M.D. Miller, C.F. Paradis, P.R. Houck, S. Mazumdar, J.A. Stack, A.H. Rifai, B. Mulsant, C.F. Reynolds 3rd // Psychiatry Res.- 1992.- Vol. 41.- P. 237–248

120. Minisola S. Classical complications of primary hyperparathyroidism. / S. Minisola, L. Gianotti, S. Bhadada, S.J. Silverberg // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 6.- P. 791-803.

121. Misiorowski W. Osteitis fibrosa cystica-a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. / W. Misiorowski, I. Czajka-Oraniec, M. Kochman, W. Zgliczyński, J.P. Bilezikian // Endocrine.- 2017.- Vol. 58, № 2.- P. 380-385.

122. Montenegro F.L. Renal failure after surgery for primary hyperparathyroidism: is acute reduction of parathyroid function a risk factor? / F.L. Montenegro, R.M. Martin, P.H. Corrêa // Clinics (Sao Paulo).- 2009.- Vol. 64, № 4.- P. 369-372.

123. Montenegro F.L.M. Transitory decrease of renal function after parathyroidectomy: a clinical observation indicating the renal hemodynamic effect of parathyroid hormone? / F.L.M. Montenegro, G.F. Ferreira, D.M. Lourenço Jr, R.M. Martin, S.S. Arap, P.H. Correa // Arq Bras Endocrinol Metab.- 2011.- Vol. 55, № 4.- P. 249-255

124. Montenegro F.M. Transitory increase in creatinine levels after parathyroidectomy: evidence of another action of the parathyroid glands? / F.M. Montenegro, L.G. Brandão, G.F. Ferreira, D.M. Lourenço Jr, R.M. Martin, M.B. Cunha-Neto, C.B. Helou, S.A. Toledo, A.C. Cordeiro, L.E. Ianhez // Arq Bras Endocrinol Metabol.- 2011.- Vol. 55, № 4.- P. 249-255.

125. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. / L. Mosekilde // Clin Endocrinol (Oxf).- 2008.- Vol. 69, № 1.- P. 1-19.

126. Motoyama H.I. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. / H.I. Motoyama, P.A. Friedman // Am J Physiol Renal Physiol.- 2002.- Vol. 283, № 3.- P. 399-406.

127. Nair C.G. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study. / C.G. Nair, M. Babu, P. Jacob, R. Menon, J. Mathew, Unnikrishnan // Int J Surg.- 2016.- Vol. 36, № Pt A.- P. 383-387.

128. Neunteufl T. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study. / T. Neunteufl, S. Heher, G. Prager, R. Katzenschlager, C. Abela, B. Niederle, T. Stefenelli // Clin Endocrinol (Oxf).-2000.- Vol. 53, № 2.- P. 229-233.

129. Norlén O. No need to abandon focused parathyroidectomy: a multicenter study of long-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism. / O.

Norlén, K.C. Wang, Y.K. Tay, W.R. Johnson, S. Grodski, M. Yeung, J. Serpell, S. Sidhu, M. Sywak, L. Delbridge // Ann Surg.- 2015.- Vol. 261, № 5.- P. 991-996.

130. Norman J. Cinacalcet (Sensipar) provides no measurable clinical benefits for patients with primary hyperparathyroidism and may accelerate bone loss with prolonged use. / J. Norman, J. Lopez, D. Politz // Ann Surg Oncol.- 2012.- Vol. 19, № 5.- P. 1466-1471.

131. O'Connell K. Low 24-hour urine calcium levels in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: is further evaluation warranted prior to parathyroidectomy? / K. O'Connell, T.W. Yen, J. Shaker, S.D. Wilson, D.B. Evans, T.S. Wang // Am J Surg.- 2015.- Vol. 210, № 1.- P. 123-128.

132. O'Connor M.E. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. / M.E. O'Connor, C.J. Kirwan, R.M. Pearse, J.R. Prowle // Intensive Care Med.- 2016.- Vol. 42, № 4.- P. 521-530.

133. Odvina C.V. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. / C.V. Odvina, K. Sakhaee, H.J. Heller, R.D. Peterson, J.R. Poindexter, P.K. Padalino, C.Y. Pak // Urol Res.- 2007.- Vol. 35, № 3.- P. 123-128.

134. Paik J.M. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. / J.M. Paik, G.C. Curhan, E.N. Taylor // BMJ.- 2012.- Vol. 345.- e6390.

135. Panagopoulos A. Osteolytic lesions (brown tumors) of primary hyperparathyroidism misdiagnosed as multifocal giant cell tumor of the distal ulna and radius: a case report. / A. Panagopoulos, I. Tatani, H.P. Kourea, Z.T. Kokkalis, K. Panagopoulos, P. Megas // J Med Case Rep.- 2018.- Vol. 12, № 1.- 176.

136. Pappu R. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. / R. Pappu, S.A. Jabbour, A.M. Reginato, A.J. Reginato // Clin Rheumatol.- 2016.- Vol. 35, № 12.- P. 3081-3087.

137. Parisien M. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. / M. Parisien, S.J. Silverberg, E. Shane,

L. de la Cruz, R. Lindsay, J.P. Bilezikian, D.W. Dempster // J Clin Endocrinol Metab.- 1990.- Vol. 70, № 4.- P. 930-938.

138. Parshina E. Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: incidence and risk factors. / E. Parshina, P. Kislyy, R. Chernikov // Nephrol Dial Transplant.- 2019.- Vol. 34, Suppl. 1.- gfz103.SP235.

139. Parshina E. Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: prevalence, predictors and risk assessement. / E. Parshina, A. Zulkarnaev, P. Kislyy, R. Chernikov, S. Mikhailova // Nephrol Dial Transplant.- 2021.- Vol. 36, Suppl. 1.- gfab083.003.

140. Parshina E. Acute kidney injury after elective endocrine surgery: are patients with primary hyperparathyroidism at risk? / E. Parshina, A. Zulkarnaev, R. Chernikov, P. Kislyy // Nephrol Dial Transplant.- Vol. 36, Suppl. 1.- 2021.- gfab083.006.

141. Paruk I.M. Characteristics, management and outcome of primary hyperparathyroidism in South Africa: a single-centre experience. / I.M. Paruk, T.M. Esterhuizen, S. Maharaj, F.J. Pirie, A.A. Motala // Postgrad Med J.- 2013.- Vol. 89, № 1057.- P. 626-631.

142. Pavlovic S. Fine-needle aspiration of brown tumor of bone: cytologic features with radiologic and histologic correlation. / S. Pavlovic, T. Valyi-Nagy, J. Profirovic, O. David // Diagn Cytopathol.- 2009.- Vol. 37, № 2.- P. 136-139.

143. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. / M. Peacock // J Bone Miner Res.- 2002.- Vol. 17 Suppl 2.- P. 87-94.

144. Pepe J. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. / J. Pepe, M. Curione, S. Morelli, M. Colotto, M. Varrenti, C. Castro, A. D'Angelo, C. Cipriani, S. Piemonte, E. Romagnoli, S. Minisola // Eur J Clin Invest.- 2013.- Vol. 43, № 2.- P. 208-214.

145. Pepe J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. / J. Pepe, C. Cipriani, C. Sonato, O. Raimo, F. Biamonte, S. Minisola // Eur J Endocrinol.- 2017.- Vol. 177, № 6.- P. 297-308.

146. Pepe J. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring. / J. Pepe, C. Cipriani, M. Curione, F. Biamonte, L. Colangelo, V. Danese, V. Cecchetti, C. Sonato, F. Ferrone, M. Cilli, S. Minisola // Eur J Endocrinol.- 2018.- Vol. 179, № 2.- P. 117-124.

147. Plain A. Claudins and nephrolithiasis. / A. Plain, R.T. Alexander // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2018.- Vol. 27, № 4.- P. 268-276.

148. Rastegar M. Metabolic acidosis-induced hypercalcemia in an azotemic patient with primary hyperparathyroidism. / M. Rastegar, B.S. Levine, A.J. Felsenfeld // Clin Kidney J.- 2014.- Vol. 7, № 3.- P. 299-302.

149. Rejnmark L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. / L. Rejnmark, P. Vestergaard, L. Mosekilde // J Clin Endocrinol Metab.- 2011.- Vol. 96, № 8.- P. 2377-2385.

150. Rodríguez-Portales J.A. Primary hyperparathyroidism and hypertension: persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure. / J.A. Rodríguez-Portales, C. Fardella // J Endocrinol Invest.- 1994.- Vol. 17, № 5.- P. 307-311.

151. Rolighed L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. / L. Rolighed, L. Rejnmark, T. Sikjaer, L. Heickendorff, P. Vestergaard, L. Mosekilde, P. Christiansen // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 3.- P. 1072-1080.

152. Rossini M. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. / M. Rossini, D. Gatti, G. Isaia, L. Sartori, V. Braga, S. Adami // J Bone Miner Res.- 2001.- Vol. 16, № 1.- P. 113-119.

153. Rouse D. Renal control of extracellular calcium. / D. Rouse, W.N. Suki // Kidney Int.- 1990.- Vol. 38, № 4.- P. 700-708.

154. Rubin M.R. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. / M.R. Rubin, J.P. Bilezikian, D.J. McMahon, T. Jacobs, E. Shane, E. Siris, J. Udesky, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2008.- Vol. 93, № 9.- P. 3462-3470.

155. Sato T. Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. / T. Sato, Y. Kikkawa, S. Yamamoto, Y. Tanaka, J.J. Kazama, Y. Tominaga, T. Ichimori, M. Okada, T. Hiramitsu, M. Fukagawa // Clin Kidney J.- 2019.- Vol. 12, № 5.- P. 686-692.

156. Sato T. Parathyroid hormone controls paracellular Ca2+ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. / T. Sato, M. Courbebaisse, N. Ide, Y. Fan, J.I. Hanai, J. Kaludjerovic, M.J. Densmore, Q. Yuan, H.R. Toka, M.R. Pollak, J. Hou, B. Lanske // Proc Natl Acad Sci USA.- 2017.- Vol. 114, № 16.- P. 3344-E3353.

157. Schlosser K. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! / K. Schlosser, N. Endres, I. Celik, V. Fendrich, M. Rothmund, E.D. Fernández // World J Surg.- 2007.- Vol. 31, № 10.- P. 1947-1953.

158. Shah V.N. Changes in clinical & biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years. / V.N. Shah, S. Bhadada, A. Bhansali, A. Behera, B.R. Mittal // Indian J Med Res.- 2014.- Vol. 139, № 5.- P. 694-699.

159. Shah V.N. Effect of gender, biochemical parameters & parathyroid surgery on gastrointestinal manifestations of symptomatic primary hyperparathyroidism. / V.N. Shah, S.K. Bhadada, A. Bhansali, A. Behera, A. Bhattacharya, U. Nahar, D. Bhasin, B. Vadera // Indian J Med Res.- 2014.- Vol. 139, № 2.- P. 279-284.

160. Shah-Becker S. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. / S. Shah-Becker, J. Derr, B.S. Oberman, A. Baker, B. Saunders, M.M. Carr, D. Goldenberg // Laryngoscope.- 2018.- Vol. 128, № 3.- P. 775-780.

161. Sharma A. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. / A. Sharma, M.J. Mucino, C. Ronco // Nephron Clin Pract.- 2014.- Vol. 127, № 1-4.- P. 94-100

162. Shavit L. What is nephrocalcinosis? / L. Shavit, P. Jaeger, R.J. Unwin // Kidney Int.- 2015.- Vol. 88, № 1.- P. 35-43.

163. Silva B.C. Primary hyperparathyroidism. / B.C. Silva, N.E. Cusano, J.P. Bilezikian // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 5.- P. 593-607.

164. Silverberg S.J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. / S.J. Silverberg, M.D. Walker, J.P. Bilezikian // J Clin Densitom.- 2013.- Vol. 16, № 1.- P. 14-21.

165. Silverberg S.J. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. / S.J. Silverberg, B.L. Clarke, M. Peacock, F. Bandeira, S. Boutroy, N.E. Cusano, D. Dempster, E.M. Lewiecki, J.M. Liu, S. Minisola, L. Rejnmark, B.C. Silva, M.D. Walker, J.P. Bilezikian // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 10.- P. 3580-3594.

166. Sorensen M.D. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. / M.D. Sorensen, Q.Y. Duh, R.H. Grogan, T.C. Tran, M.L. Stoller // Surgery.- 2012.- Vol. 151, № 3.- P. 477-483.

167. Sorensen M.D. Urinary parameters as predictors of primary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis. / M.D. Sorensen, Q.Y. Duh, R.H. Grogan, T.C. Tran, M.L. Stoller // J Urol.- 2012.- Vol. 187, № 2.- P. 516-521.

168. Stein E.M. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. / E.M. Stein, B.C. Silva, S. Boutroy, B. Zhou, J. Wang, J. Udesky, C. Zhang, D.J. McMahon, M. Romano, E. Dworakowski, A.G. Costa, N. Cusano, D. Irani, S. Cremers, E. Shane, X.E. Guo, J.P. Bilezikian // J Bone Miner Res.- 2013.- Vol. 28, № 5.- P. 1029-1040.

169. Sun L. Preoperative serum alkaline phosphatase: a predictive factor for early hypocalcaemia following parathyroidectomy of primary hyperparathyroidism. / L. Sun, X. He, T. Liu // Chin Med J (Engl).- 2014.- Vol. 127, № 18.- P. 3259-3264.

170. Tassone F. KDIGO categories of glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. / F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni, M. Pellegrino, E. Castellano, G. Borretta // Endocr Pract.- 2015.- Vol. 21, № 6.- P. 629-633.

171. Tassone F. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. / F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni, F. Cesario, G. Magro, M. Pellegrino, I. Emmolo, M. Maccario, G. Borretta // J Endocrinol Invest.- 2012.- Vol. 35, № 9.- P. 841-846.

172. Thakar C.V. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. / C.V. Thakar, A. Christianson, R. Freyberg, P. Almenoff, M.L. Render // Crit Care Med.- 2009.- Vol. 37, № 9.- P. 2552-2558.

173. Thakker R.V. Genetics of parathyroid tumours. / R.V. Thakker // J Intern Med.- 2016.- Vol. 280, № 6.- P. 574-583.

174. The Parathyroids: basic and clinical concepts [Text]. / J. Bilezikian [et al.].- UK and USA: Elsevier, 2015.- p. 297-308.

175. Tonelli M. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. / M. Tonelli, S.W. Klarenbach, A.M. Lloyd, M.T. James, A.K. Bello, B.J. Manns, B.R. Hemmelgarn // Kidney Int.- 2011.- Vol. 80, № 12.- P. 1306-1314.

176. Tuna M.M. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. / M.M. Tuna, M. Çalışkan, M. Ünal, T. Demirci, B.A. Doğan, K. Küçükler, M. Özbek, D. Berker, T. Delibaşı, S. Güler // J Bone Miner Metab.- 2016.- Vol. 34, № 3.- P. 331-335.

177. Uchino S. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. / S. Uchino, J.A. Kellum, R. Bellomo, G.S. Doig, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan, C. Bouman, E. Macedo, N. Gibney, A. Tolwani, C. Ronco // JAMA.- 2005.- Vol. 294, № 7.- P. 813-818.

178. Vaidya A. Body Size and the Risk of Primary Hyperparathyroidism in Women: A Cohort Study. / A. Vaidya, G.C. Curhan, J.M. Paik, M. Wang, E.N. Taylor // J Bone Miner Res.- 2017.- Vol. 32, № 9.- P. 1900-1906.

179. Vaidya A. Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. / A. Vaidya, G.C. Curhan, J.M. Paik, H. Kronenberg, E.N. Taylor // J Clin Endocrinol Metab.- 2015.- Vol. 100, № 6.- P. 2396-2404.

180. Vaidya A. Physical activity and the risk of primary hyperparathyroidism. / A. Vaidya, G.C. Curhan, J.M. Paik, M. Wang, E.N. Taylor // J Clin Endocrinol Metab.- 2016.- Vol. 101, № 4.- P. 1590-1597.

181. van Abel M. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. / M. van Abel, J.G. Hoenderop, A.W. van der Kemp, M.M. Friedlaender, J.P. van Leeuwen, R.J. Bindels // Kidney Int.- 2005.- Vol. 68, № 4.- P. 1708-1721.

182. Verdelli C. Mechanisms in endocrinology: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. / C. Verdelli, S. Corbetta // Eur J Endocrinol.- 2017.- Vol. 176, № 1.- P. 39-52.

183. Verheyen N. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. / N. Verheyen, A. Fahrleitner-Pammer, B. Pieske, A. Meinitzer, E. Belyavskiy, J. Wetzel, M. Gaksch, M.R. Grübler, C. Catena, L.A. Sechi, A.J. Van Ballegooijen, V.M. Brandenburg, H. Scharnagl, S. Perl, H. Brussee, W. März, S. Pilz, A. Tomaschitz // J Hypertens.- 2016.- Vol. 34, № 9.- P. 1778-1786.

184. Vestergaard P. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. / P. Vestergaard, C.L. Mollerup, V.G. Frøkjaer, P. Christiansen, M. Blichert-Toft, L. Mosekilde // BMJ.- 2000.- Vol. 321, № 7261.- P. 598-602.

185. Vezzoli G. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. / G. Vezzoli, A. Scillitani, S.

Corbetta, A. Terranegra, E. Dogliotti, V. Guarnieri, T. Arcidiacono, V. Paloschi, F. Rainone, C. Eller-Vainicher, L. Borghi, A. Nouvenne, A. Guerra, T. Meschi, F. Allegri, D. Cusi, A. Spada, D.E. Cole, G.N. Hendy, D. Spotti, L. Soldati // Eur J Endocrinol.- 2011.- Vol. 164, № 3.- P. 421-427.

186. Vezzoli G. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. / G. Vezzoli, A. Scillitani, S. Corbetta, A. Terranegra, E. Dogliotti, V. Guarnieri, T. Arcidiacono, L. Macrina, A. Mingione, C. Brasacchio, C. Eller-Vainicher, D. Cusi, A. Spada, D.E. Cole, G.N. Hendy, D. Spotti, L. Soldati // J Nephrol.- 2015.- Vol. 28, № 1.- P. 67-72.

187. Walker M.D. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, T. Rundek, S. Homma, M. DiTullio, S. Iwata, J.A. Lee, J. Choi, R. Liu, C. Zhang, D.J. McMahon, R.L. Sacco, S.J. Silverberg // Eur J Endocrinol.- 2012.- Vol. 167, № 2.- P. 277-285.

188. Walker M.D. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, D.W. Dempster, D.J. McMahon, J. Udesky, E. Shane, J.P. Bilezikian, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2012.- Vol. 97, № 5.- P. 1501-1507.

189. Walker M.D. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, T. Nickolas, A. Kepley, J.A. Lee, C. Zhang, D.J. McMahon, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 5.- P. 1885-1892.

190. Walker M.D. Primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, S.J. Silverberg // Nat Rev Endocrinol.- 2018.- Vol. 14, № 2.- P. 115-125.

191. Wang N. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. / N. Wang, P. Qian, T.D. Yan, K. Phan // Int J Cardiol.- 2016.- Vol. 206.- P. 143-152.

192. Wang W. Reduced expression of renal Na+ transporters in rats with PTH-induced hypercalcemia. / W. Wang, C. Li, T.H. Kwon, R.T. Miller, M.A. Knepper, J. Frøkiaer, S. Nielsen // Am J Renal Physiol.- 2004.- Vol. 286, № 3.- P. 534-545.

193. Wang Y. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. / Y. Wang, R. Bellomo // Nat Rev Nephrol.- 2017.- Vol. 13, № 11.- P. 697-711.

194. Weber T. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. / T. Weber, J. Eberle, U. Messelhäuser, L. Schiffmann, C. Nies, J. Schabram, A. Zielke, K. Holzer, E. Rottler, D. Henne-Bruns, M. Keller, J. von Wietersheim // JAMA Surg.- 2013.- Vol. 148, № 2.- P. 109-115.

195. Weiss R. Acute Kidney Injury: A Frequently Underestimated Problem in Perioperative Medicine. / R. Weiss, M. Meersch, H.J. Pavenstädt, A. Zarbock // Dtsch Arztebl Int.- 2019.- Vol. 116, № 49.- P. 833-842.

196. Wermers R.A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. / R.A. Wermers, S. Khosla, E.J. Atkinson, S.J. Achenbach, A.L. Oberg, C.S. Grant, L.J. 3rd Melton // J Bone Miner Res.- 2006.- Vol. 21, № 1.- P. 171-177.

197. Wermers R.A. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. / R.A. Wermers, S. Khosla, E.J. Atkinson, S.F. Hodgson, W.M. O'Fallon, L.J. 3rd Melton // Ann Intern Med.- 1997.- Vol. 126, № 6.- P. 433-440.

198. 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. 45-53.

199. Wright F.S. Calcium transport by the proximal tubule. / F.S. Wright, K. Bomsztyk // Adv Exp Med Biol.- 1986.- Vol. 208.- P. 165-170.

200. Wu M. Nuclear translocation of β-catenin mediates the parathyroid hormone-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human renal glomerular endothelial cells. / M. Wu, R.N. Tang, H. Liu, K.L. Ma, L.L. Lv, B.C. Liu // J Cell Biochem.- 2014.- Vol. 115, № 10.- P. 1692-1701.

201. www.kdigo.org [Internet]. The global nonprofit organization: KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf

202. www.kdigo.org [Internet]. The global nonprofit organization: KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

203. www.who.int [Internet]. World Health Organization. Men, ageing and health: achieving health across the life span. 2001. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y

204. Yeh M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. / M.W. Yeh, P.H. Ituarte, H.C. Zhou, S. Nishimoto, I.L. Liu, A. Harari, P.I. Haigh, A.L. Adams // J Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98, № 3.- P. 1122-1129.

205. Ying T. Acute kidney injury post-major orthopaedic surgery: A single-Centre case-control study. / T. Ying, S. Chan, S. Lane, C. Somerville // Nephrology (Carlton).- 2018.- Vol. 23, № 2.- P. 126-132.

206. Yu AS. Claudins and the kidney. / A.S. Yu // J Am Soc Nephrol.- 2015.- Vol. 26, № 1.- P. 11-19.

207. 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.

208. Yu N. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). / N. Yu, P.T. Donnan, R.W. Flynn, M.J. Murphy, D. Smith, A. Rudman, G.P. Leese // Clin Endocrinol (Oxf).- 2010.- Vol. 73, № 1.- P. 30-34.

209. Yu N. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). / N. Yu, G.P. Leese, P.T. Donnan // Clin Endocrinol (Oxf).- 2013.- Vol. 79, № 1.- P. 27-34.

210. Zanocco K.A. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction. / K.A. Zanocco, J.X. Wu, M.W. Yeh // Surgery.- 2017.- Vol. 161, № 1.- P. 16-24.

211. Zhao B.C. Perioperative statins do not prevent acute kidney injury after cardiac surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. / B.C. Zhao, P. Shen, K.X. Liu // J Cardiothorac Vasc Anesth.- 2017.- Vol. 31, № 6.- P. 2086-2092.

212. Zhao L. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. / L. Zhao, J.M. Liu, X.Y. He, H.Y. Zhao, L.H. Sun, B. Tao, M.J. Zhang, X. Chen, W.Q. Wang, G. Ning // J Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98, № 2.- P. 721-728.

213. Zhou Y. Calcium-permeable ion channels in the kidney. / Y. Zhou, A. Greka // Am J Physiol Renal Physiol.- 2016.- Vol. 310, № 11.- P. 1157-1167.

SAINT PETERSBURG STATE UNIVERSITY

Manuscript copyright

PARSHINA

Ekaterina Viktorovna

ACUTE KIDNEY INJURY AFTER PARATHYROIDECTOMY FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

3.1.18. Internal diseases

Dissertation thesis submitted for the degree
of candidate of medical sciences

Translation from Russian

Scientific supervisors:
Doctor of Medicine, Professor
A.N. Shishkin
Doctor of Medicine, Assistant Professor
A.B. Zulkarnaev

Saint Petersburg, 2022

CONTENTS

INTRODUCTION 168

CHAPTER 1. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CURRENT STATE OF THE PROBLEM (literature review) 175

1.1. Primary hyperparathyroidism causes and prevalence 175

1.1.1. PHPT etiology and risk factors 175

1.1.2. PHPT epidemiology 175

1.2. Organ involvement in PHPT 177

1.2.1. Skeletal manifestations 177

1.2.2. Kidney involvement 179

1.2.3. Non-classical clinical manifestations 190

1.3. PHPT classification and main treatment approaches 192

1.4. PHPT surgical treatment postoperative complications 197

1.5. Acute kidney injury in postoperative period 198

1.6. Resume on the literature review 204

CHAPTER 2. STUDY MATERIALS AND METHODS 205

2.1. Study scope and design, inclusion and exclusion criteria 205

2.2. Study subjects 205

2.3. Examinations 208

2.4. Surgery 209

2.5. Postoperative care 210

2.6. Statistical analysis 211

CHAPTER 3. POST PARATHYROIDECTOMY FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ACUTE KIDNEY INJURY PREVALENCE AND RISK FACTORS 214

3.1. Acute kidney injury prevalence 214

3.2. Acute kidney injury risk factors 217

3.2.1. Premorbid factors 217

3.2.2. Initial kidney status related factors 221

3.2.3. PHPT related factors 223

3.3. Chapter resume 233
CHAPTER 4. MULTIVARIATE ANALYSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY RISK FACTORS AND RISK PREDICTION 235
4.1. Comorbidity components as acute kidney injury risk factors 235
4.2. Kidney-related acute kidney injury risk factors 239
4.3. Specific PHPT-related acute kidney injury risk factors 246
4.4. Acute kidney injury risk prediction 249
4.5. Clinical observations 257
RESUME 260
CONCLUSIONS 277
PRACTICAL RECOMMENDATIONS 278
LIST OF ABBREVIATIONS 279
REFERENCES 281

INTRODUCTION

Study thesis topic relevance

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is one of the most common endocrine diseases [1]. According to various estimates, its prevalence reaches 34 cases per 1000 in population [54, 207]. PHPT is characterized by high levels of parathyroid hormone combined with normal or low calcium levels. The cause of the disease is an adenoma of one, or rarely - several parathyroid glands (PTG). Long-term PHPT leads to various organs damaging, primarily bone tissue and kidneys. There are often no specific symptoms of the disease, which is an obstacle for a timely diagnosis and eventually leads to disability of patients.

Surgery is the main method of PHPT treatment - parathyroidectomy (PTx) performed by an experienced surgeon of relevant specialization shows the best results compared to conservative therapy [100]. PTx is considered minimally invasive surgery with no postoperative complications usually occurred.

However, our experience of primary hyperparathyroidism patients' management indicates a fairly high incidence of acute kidney injury (AKI) in the early postoperative period after an elective PTx. At the same time, traditional risk factors of renal impairment are almost impossible to identify in these patients.

Acute kidney injury is a common, dangerous, but potentially curable condition. Regardless of its nature, AKI is a predictor of unfavorable outcomes, both in the early and long-term postoperative period, therefore the criteria for its diagnosis were tightened during clinical guidelines revisions [201].

Negative consequences of AKI previous episodes are well established. According to large-scale epidemiologic studies, even a small reversible mild AKI results in serious clinical consequences: increased risk of chronic kidney disease (CKD) onset and progression, mortality, and cardiovascular diseases [39]. AKI of any stage increases the risk of heart failure in the next three years; AKI of stage 2-3 increases the risk of acute myocardial infarction in the next three years, despite the fact the patient's renal function has been restored by the time of discharge [69]. Any episode of acute impairment of renal

function, including the so-called "subclinical" acute kidney injury (i.e., not meeting the formal valid criteria for AKI), leads to a decrease in renal functional reserve, which determines kidneys adaptive response to any physiological or pathological stress [161]. Finally, it is also of importance that AKI event leads to prolonged hospitalization and increased treatment costs [36].

However, early diagnosis and treatment of AKI can improve outcomes. There is undoubted need to identify risk factors for AKI development and to prevent this complication. Identifying patients with AKI at early, potentially reversible stage can help further damage prevention and provide kidney function restoration.

Study thesis topic elaboration

Numerous observational studies have explored predisposing factors and effects, which cause AKI. Known risk factors for AKI include hypovolemia, age, female sex, preexisting CKD, as well as several other chronic diseases and conditions (diabetes mellitus, malignant neoplasms, anemia, cardiovascular diseases). Some effects also associated with a high risk of AKI include sepsis, cardiac surgeries, use of nephrotoxic medication and X-ray contrast agents.

Incidence of AKI after "major" surgical interventions, for example, cardiac, abdominal, and oncological operations, and causes of its development are well investigated [132, 193]. Numerous studies also indicate renal function impairment in renal transplant recipients who underwent surgery for tertiary hyperparathyroidism [63]. The parathyroidectomy complications, in this case, include chronic allograft damage after performing both total [157] and subtotal PTx [107], therefore surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism in this group of patients is carried out for limited indications.

However, very little is known to date about how renal function changes in the early postoperative period after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism - a relatively low-invasive, short-term surgical intervention, which is not accompanied by traditional intraoperative risk factors for AKI (prolonged renal ischemia as a result of controlled hypotension, use of cardiopulmonary bypass system; injection of a large volume of X-ray contrast agents, etc.).

It is difficult to estimate true prevalence of AKI after PTx. General hospitalization period for patients with PHPT patients in a specialized endocrine surgery hospital is limited to one or two days and does not include postoperative monitoring of renal function. For the same reason, it is difficult to examine possible risk factors for AKI after PTx. The few studies devoted to this topic have a number of significant limitations, including retrospective design, no mandatory pre- and postoperative monitoring of renal function and short period of patient observation. They also lack data on several predictors, which can affect the development of acute kidney injury: comorbidity, concomitant therapy, etc. [124].

The only prospective study known to us, by Richard Egan et al. should be noted, attempted to investigate possible risk factors for postoperative AKI in patients with PHPT and to develop a risk stratification scale [53]. This study showed a prevalence of AKI after PTx of 3%, which we assume as underestimated. Due to the small sample size (62 patients) and the lack of external validation, this work rather indicates prospects for further research in this area, than can be applied in clinical practice. Sato et al. estimated the incidence of AKI after PTx as 11.5% in their retrospective study, but the sample size was also small and consisted of 52 patients. In addition, along with the PHPT patients, the study also included renal transplant recipients who underwent PTx for tertiary hyperparathyroidism. However, of a great value is a series of unique experimental animal models performed in this study, which allowed the authors to confirm the hypothesis of a direct effect of sharp parathyroid hormone (PTH) decrease on tubular epithelial cells viability [155].

Thus, there are very few studies to date, which could give a clear idea of the prevalence, risk factors for AKI in patients who undergone surgery for PHPT. There are also no practical guidelines for AKI prevention in this specific patient group. These highlighted this study relevance and promoted its implementation.

Study purpose - to identify the most significant risk factors for acute kidney injury in patients undergone surgical treatment for PHPT to optimize treatment and prevention methods of this complication.

Study objectives:

1. To assess prevalence of acute kidney injury in early postoperative period after selective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.

2. To analyze the factors promoting AKI development in early postoperative period in patients undergone a surgery for primary hyperparathyroidism.

3. To identify the most significant modifiable independent risk factors for postoperative AKI.

4. To develop a method of assessment for AKI probability in early postoperative period in patients undergone a surgery for primary hyperparathyroidism.

Study scientific novelty

This study is one of the largest retrospective observational studies to date estimated AKI prevalence in patients undergone a PTx for PHPT.

In this work a comprehensive assessment of risk factors determined by comorbidity, and renal function initial state, as well as risk factors directly associated with PHPT was performed on a large sample for the first time.

The main modifiable independent risk factors for AKI were identified based on a multivariate analysis.

The risk factors for AKI have been proven to be different for patients with intact and reduced renal function.

In the result of this study a method for AKI risk prediction was developed and approaches to individualized risk prevention considering modifiable factors were proposed.

Russian Federation patent has been received « A method for predicting the risk of acute kidney injury development in patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism» (certificate number: RU 2781110, registration date 05/10/2022).

Study theoretical and practical significance

The AKI incidence after PTx for PHPT was found to be very high. Given the unfavorable prognostic impact of previous AKI episodes, this emphasizes the need for the specialists to be concerned in the complication prevention and timely diagnosis.

Identified risk factors can be used to separate a group of patients requiring an extended preoperative examination for AKI prevention. A relationship between certain predictors and AKI event was proved that significantly supplements the modern understanding of the relevant risk factors and should be taken into account in subsequent studies in this field.

A method for AKI risk prediction considering the initial renal function is proposed, providing the correct classifications in 79.31% of patients with preserved renal function and in 78.43% of patients with reduced renal function.

This study has identified the direction of further research aimed at reducing the risk of AKI after PTx for PHPT. Guidelines for this complication prevention were formulated.

Study methodology and methods

The study was designed as a retrospective cohort study. The study object was renal function in early postoperative period after parathyroidectomy. The study topics were risk factors for AKI after parathyroidectomy. The study subjects were patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. The study enrolled 290 patients undergone PTx for PHPT between August 2018 and September 2019.

Key thesis submitted to approval

1. Acute kidney injury is one of the most common complications of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.

2. A comprehensive assessment of risk factors for postoperative AKI proves their correlation with the underlying disease, comorbidities and the initial state of renal function.

3. To reduce the AKI risk in the postoperative period after primary hyperparathyroidism, patients should be stratified using the proposed risk prediction method.

Study results reliability and approbation

The reliability of the results obtained is ensured by randomly formed analyzed sample of the general population of interest. The study methodology and methods were optimal for solving the objectives defined. The amount of clinical data was sufficient for the conclusions and practical recommendations justification. The obtained results have been repeatedly discussed at major specialized Russian and international conferences:

- Cardionephrology-2019 Congress (2019, Rome, Italy),
- 56th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (2019, Budapest, Hungary),
- 57th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (2020, online),
- XV Russian Scientific and Practical Conference of Russian Dialysis Society (2020, online),
- 58th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (2021, online).

Study results practical implementation

The author implemented the dissertation thesis results into the 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

The study purpose and objectives definition, methodology and design development, as well as statistical processing of the results obtained were carried out by

the applicant together with the scientific supervisor - Doctor of Medicine, Associate Professor A. Zulkarnaev.

All the publications were written personally by the applicant. The database compilation, obtained results analysis and generalization, as well as the writing of all dissertation sections, were carried out personally by the author. The dissertation thesis scientific statements, conclusions and practical recommendations submitted for the approval were formulated by the applicant independently.

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

Publications

Seven papers on the thesis topic have been published, 3 of them were published in specialized peer-reviewed Russian journals included in the Scopus scientometric database, 3 of them were published in specialized foreign journals included in the Web of Science Core Collection scientometric database.

Dissertation thesis structure and size

The thesis is presented on 164 pages of typewritten text, illustrated with 28 figures, contains 24 tables; consists of an introduction, a literature review, descriptions of patients' characteristics and research methods, as well as two chapters of our personal observations, findings, conclusions, practical recommendations, a list of abbreviations and a bibliography of 213 sources, including 5 Russian and 208 foreign sources.

CHAPTER 1. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CURRENT STATE OF THE PROBLEM (literature review)

1.1. Primary hyperparathyroidism causes and prevalence.

Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disease caused by parathyroid gland primary pathology, characterized by increased secretion of parathyroid hormone (PT in combination with normal or elevated levels of blood calcium. In PHPT various organs and systems are involved in the pathological process that, on the one hand, determines the disease polymorphous clinical picture, and, on the other hand, defines its social significance. Difficulties in PHPT diagnosis lead to complicated course of the disease, significant decrease in quality of life and disability of patients [1].

1.1.1. PHPT etiology and risk factors.

In the vast majority of cases, PHPT is caused by single parathyroid adenoma (80%), or by several parathyroid glands hyperplasia (usually 4 or 2, and very rarely - 3 glands) - in 10-15% of cases, or by multiple parathyroid adenomas - in 5% of cases [25, 163]. Parathyroid carcinoma occurs in less than 1% of cases [26]. Sporadic disease is the most common, with no family history or any other endocrine gland involvement. Hereditary forms of the disease occur in 5-10% of cases, which can be limited by the parathyroid glands only, but can also be a part of multiple endocrine neoplasia syndrome [173].

Risk factors for PHPT include low physical activity and overweight [178,180]. Arterial hypertension and use of loop diuretics are also associated with an increased risk of PHPT [179]. Radiation exposure of the neck region [28], as well as of the whole body [92], can be considered a modifiable risk factor of PHPT.

1.1.2. PHPT Epidemiology.

PHPT is considered the third most common endocrine disease after type 2 diabetes and thyroid diseases [62]. Generally, the disease affects people of 40 to 70 years of age, but can also occur in children [109]; women suffer from the disease 3-4 times more likely than men that becomes the most noticeable in over 50 years old group [95, 204, 207].

High PHPT prevalence among postmenopausal women can be explained by a decrease in estrogen production [174]. The prevalence of PHPT estimates as 1-34 cases per 1000 in population [54, 207], and the incidence varies from 0.4 to 82 cases per 100 000 people per year [190]. Such significant fluctuations in epidemiological data are due to differences in quality and content of screening programs across countries [48, 196, 204], as well as due to lack of some scope of common diagnostic criteria [7, 62].

Clinical manifestations of PHPT vary depending on a geographical region. Initially described in the XX century thirties, this disease was considered rare and was diagnosed mainly due to severe damage of target organs: bones (hyperparathyroid bone tissue rearrangement and pathological fractures) and kidneys (severe nephrolithiasis). With the introduction of serum calcium level assessment into routine practice of a number of developed countries in 1974, it was found that considering the mild form with no clear clinic or high hypercalcemia observed the true PHPT incidence in the population was almost five times higher than previously assumed [12, 76]. The prevalence of symptomatic PHPT was reduced, shifting to asymptomatic hypercalcemia, which increased from 18 to 52% in the first years after the introduction of automated serum calcium testing [23, 196, 197], and currently reaches 80% in the North America, Western Europe and Turkey [190].

However, classical symptomatic PHPT form still predominates in the Eastern Europe, Asia, Latin America and South Africa [141, 158, 165, 212]. It is believed that a more severe disease is observed in vitamin D deficiency endemic regions, although the lack of routine serum calcium screening is more likely to be of greater importance in PHPT unequal geographical presentation.

According to a pilot project performed by the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Endocrinology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, the frequency of symptomatic PHPT in our country also remains high (67%) due to insufficient identification of mild forms [2].

1.2. Organ involvement in PHPT.

The results of prospective observational studies indicate that up to 30% of asymptomatic patients showed evidence for disease progression at some time point in the 15-years follow-up period [154].

There are classical and non-classical clinical manifestations of PHPT. Classical symptoms include skeletal and kidney involvement.

1.2.1. Skeletal manifestations.

From the morphological point of view hyperparathyroid bone remodeling in case of severe primary hyperparathyroidism (Recklinghausen disease, osteitis fibrosa cystica) is characterized by lacunar resorption of bone tissue with simultaneous osteogenesis. Quantitative histomorphometric studies on bone biopsies from PHPT patients after double-labelling with tetracycline have discovered a 50–60% increase in bone turnover compared to normal [125].

Mechanism of action of excessive PTH amount is stimulation of pre-osteoclast cells proliferation. Osteoclasts do not have PTH receptors on their surface. Persistently elevated PTH levels stimulate osteoclastogenesis indirectly by enhancing cytokine production. By binding to osteoblasts, PTH increases receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand (RANK-L) expression, which located on their surface. Activation of receptor activator of nuclear factor kappa-beta (RANK) receptor expressed on pre-osteoclasts membranes by RANK-L stimulates proliferation and differentiation of preosteoclasts into osteoclasts, therefore increasing bone resorption [66]. Osteoblasts also produce a RANK-L trap-receptor, named osteoprotegerin. Free osteoprotegerin binds RANK-L and disturbs RANK-L and RANK interactions, inhibiting preosteoclasts to osteoclasts differentiation. PTH reduces osteoprotegerin secretion by osteoblasts, which is an additional mechanism for promoting further bone resorption [17].

New bone tissue is formed simultaneously by osteoblastic pathway with adipose bone marrow replacement by fibrous and giant cell tissue, however bone recovery rate lags behind the resorption rate. The newly formed bone tissue is characterized by weak mineralization, i.e. there is less calcium in its structure compared to previously formed,

mature bone. Due to calcium depletion, bones become soft and flexible; osteopenia develops with progression up to generalized osteoporosis, osteodystrophy and osteomalacia. Cystic elements are considered as a manifestation of degenerative changes in bone tissue. With the disease progression, bone trabeculae thickness decreases, the bone undergoes microfractures with secondary hemorrhages and partially replaces by connective tissue [142]. Separate cysts merge, forming large cavities filled with jelly-like brown masses - so-called “brown” tumors. The brown color of the masses is due to the abundant hemosiderin accumulation. Brown tumors can develop in any part of the skeleton, but more often are localized in the clavicle, pelvic bones, long tubular bones of the limbs, ribs and lower jaw [135]. Multinucleated giant cells and fusiform cells are identified in the tumors structure histologically [142]. Such a structure of cystic-fibrotic changes in PHPT may resemble giant cell tumors and some types of sarcomas [105]. Often, PHPT-associated histological changes in bone tissue, taken together with an X-ray picture, pretend to be malignant tumors and mislead clinicians. As a result, patients undergo unreasonable management including radiation, various surgical interventions and even limb amputations [121].

Clinical manifestations of severe PHPT include bone pain, skeletal deformations, fractures, muscle weakness with hyperreflexia [15, 125]. Skeleton distal parts (forearm) fractures and vertebral fractures are frequent, while hip joint fractures are less common [184]. According to the Danish National Patient Register analysis, which included 588 patients with PHPT, vertebral fractures incidence estimated as 21%, and the risk of fractures was not associated with biochemical criteria of the disease severity [57]. Interestingly, a higher bone mineral density was observed in this study in patients with PHPT compared with a cohort of osteoporotic patients with vertebral fractures.

Bone involvement is typically characterized radiologically by diffuse demineralization, a “salt and pepper” appearance of the skull (small osteoporotic areas interspersed with normal bone density areas) and subperiosteal bone resorption in the distal phalanges; in severe cases osteoclastomas are visualized [15].

It should be noted that with increase of mild forms proportion in the PHPT overall incidence, concepts of radiological PHPT diagnosis have also changed. Routine X-ray

examination is not informative in case of asymptomatic disease. The most important diagnostic method in mild PHPT is dual-energy X-ray absorbtiometry. A classic PHPT sign is a decrease in bone mineral density (BMD) of the cortical layer in the distal third of a forearm with a relatively intact trabecular component [49, 137].

Peripheral quantitative computed tomography (CT) has a higher resolution and, consequently, informative value, and provides a more comprehensive picture of bone architectonics. By trabecular network individual segments analysis, the method demonstrates a decrease in plate-like trabeculae numbers compared to rod-like ones in postmenopausal women with PHPT, resulting in a trabecular network with less pronounced longitudinal orientation. This is of a poor prognosis, since the longitudinal trabeculae destruction leads to the complete destruction of the bone structure in the future [16, 120, 168].

1.2.2. Kidney involvement.

Parathyroid hormone is the key hormone of renal calcium transport regulation. Disturbances of calcium tubular reabsorption lead to such PHPT renal complications as nephrolithiasis, nephrocalcinosis, kidney concentration function impairment, as well as glomerular filtration rate decrease and CKD development [149].

Pathogenesis of tubular calcium transport disorders in PHPT.

In adult kidneys filter normally about 180 liters of plasma daily, which contain about 10 g of elemental calcium [65]. With this, daily urinary calcium excretion is only 100-200 mg/day. About 99% of the calcium filtered through a glomerular filter undergoes intensive reabsorption in various parts of the nephron [27, 153] – figure 1.1. In general, there are two routes of filtered Ca^{2+} reabsorption across the renal tubule: either transcellular (i.e. through the cell) or paracellular (i.e. between epithelial cells) route. Transcellular transport is typically energy dependent, relies on membrane transport proteins, and allows ions transfer against electrochemical gradient. Renal tubular transcellular calcium reabsorption occurs predominantly in the distal nephron and accounts for 10–15% of total calcium reabsorption. In contrast, paracellular reabsorption

uses electrochemical gradient across epithelia to transfer ions through the tight junction. Most of Ca^{2+} is reabsorbed by the paracellular route (up to 80%), about 2/3 of this amount is reabsorbed in the proximal convoluted and proximal straight tubules, about 20% - in the thick ascending limb (TAL) of the Henle's loop. Transport via the paracellular route can also be driven by osmotic gradient induced by paracellular water reabsorption: the osmotic difference between tubular lumen and interstitium leads to water outflow from the lumen, dragging the substances dissolved in it [52]. This process is known as solvent drag, or transfer of a substance together with a solvent.

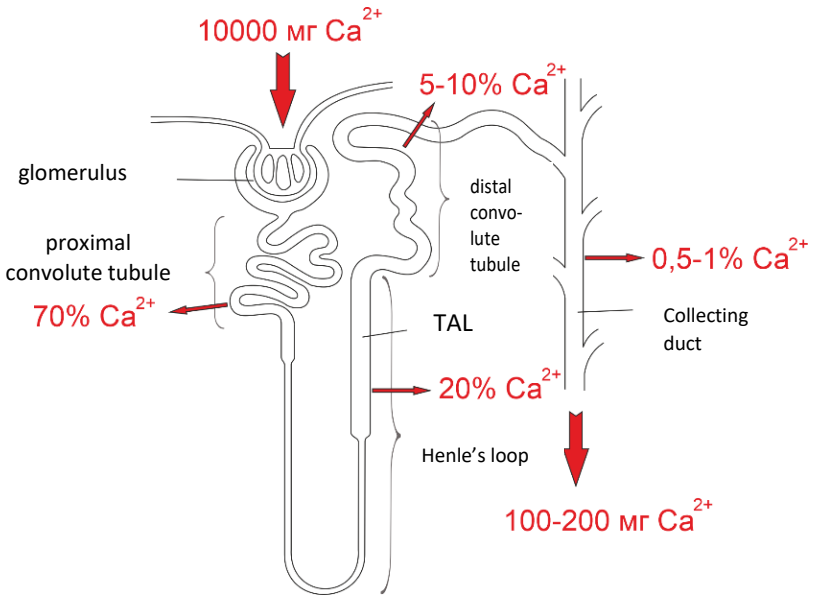

Figure 1. Calcium reabsorption by different segments of the nephron.

Up to 70% of the filtered Ca^{2+} is normally reabsorbed in the proximal tubule. Reabsorption in this segment of the nephron occurs passively by the paracellular route, driven by calcium concentration gradient in parallel with sodium and water reabsorption – figure 1.2. PTH has no direct effect on this process [199]. However, natriuresis, which develops in PHPT due to suppression of main Na^+ transporters genes expression (Na^+/H^+ exchanger type 3, Na-K-2Cl cotransporter) in the proximal tubules and TAL of Henle's loop, prevents osmotic gradient establishment in these segments that is one of the calciuria development mechanisms [192]. PTH binds to its receptor - PTHR1 located on

both the apical and basolateral surfaces of the cell, thus activates protein kinase A and C and inhibits sodium exchangers activity.

Of particular note is mechanisms of renal epithelium permeability establishment for calcium ions. Renal tubules epithelial cells are interconnected in the apical part through special intercellular connections - tight junctions. The tight junctions act as a filter, regulating ions and other soluble components transfer through the intercellular space. A claudin-2 molecule forms cation-selective channels in the proximal tubules, which are permeable to Ca^{2+} and Na^{+}, and impermeable to macromolecules [10].

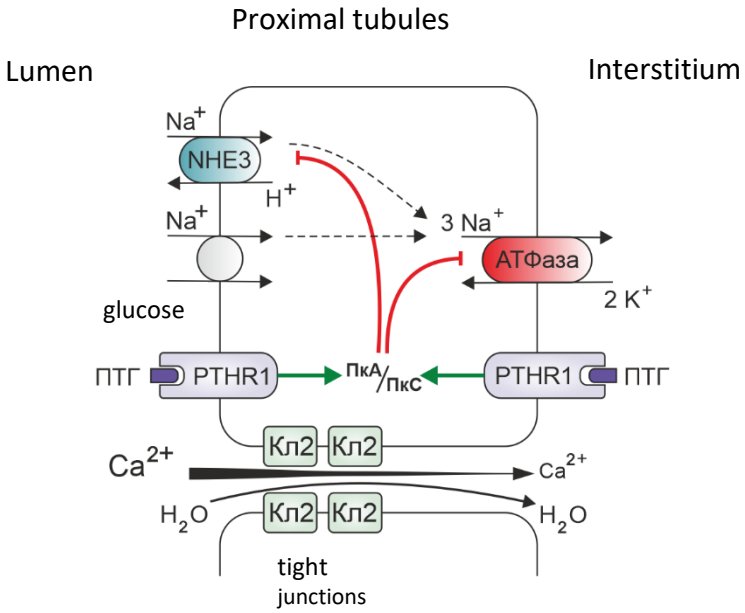

Figure 1.2. Calcium reabsorption in the proximal tubules of the nephron (by Alexander R. et al. [9], Lee J. et al. [106] with changes). NHE - Na^{+}/H^{+} exchanger isoform 3, PTHR1 – parathyroid hormone receptor 1, Кл2 – claudin-2, ПкА/ПкС – protenkinase A/C. Green arrows show activating effect, red arrows show inhibitory effect.

Thin descending and ascending limb of Henle's loop are impermeable to Ca^{2+} and do not participate in its exchange. About 20% of filtered Ca^{2+} undergoes reabsorption in the TAL of Henle's loop [79]. Calcium transport here occurs via the passive paracellular pathway, due to a positive electrochemical gradient, created by the combined action of the Na-K-2Cl cotransporter and renal thick ascending limb of Henle's loop outer medullary K^{+} (ROMK) channels - figure 1.3. Impaired potassium transport directly affects calcium reabsorption. Potassium transporters activity is partially regulated by

basolateral calcium-sensitive receptors (CaSR), thus forming a feedback loop: Ca-sensitive receptors interaction with Ca^{2+} ions inhibits Na-K-2Cl cotransporter and apical membrane ROMK channels activity, K^+ recirculation decreases, therefore reducing the electrochemical gradient [126].

Paracellular Ca^{2+} transport is mediated by a group of membrane proteins of cells apical tight junctions - claudins 14, 16 and 19 [71, 84, 85, 206]. Genetic studies showed, mutations in claudins genes are associated with calciuria and kidney stones development [97, 147]. Subsequently, CaSR role in claudin expression regulation was proved: in particular, one of the studies showed CaSR activation with cinacalcet results in 40-fold increase of claudin-14 expression, blocking paracellular calcium reabsorption [51]. Until recently, the role of PTH in this process remained unclear: whether the effect of increased claudins expression is the result of direct CaSR activation or the result of calcimimetics-induced serum PTH decrease. In a recent study of calcium homeostasis in mice lacking PTHR1, experimental data on PTH direct inhibitory effect on claudine-14 expression in kidneys was obtained [156].

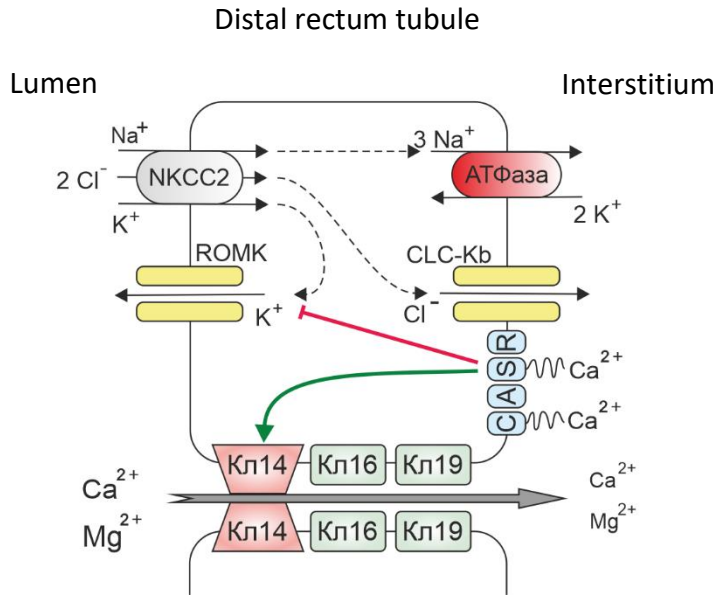

Figure 1.3. Calcium reabsorption in the thick ascending limb of the Henle's loop (by Alexander R. et al. [9], Lee J. et al. [106] with changes). NKCC2 - Na^+-K^+-Cl^- cotransporter, ROMK – renal outer medullary K^+ channel (potassium channel), CaSR - calcium-sensing receptor, CLC-Kb – chloride voltage-gated channel Kb, Кл14 – claudin-

14, Кл16 – claudin-16, Кл19 - claudin-19. Green arrows show activating effect, red arrows show inhibitory effect.

As the filtrate passes through the various nephron structures, the tubular Ca^{2+} concentration decreases, and the mechanisms of paracellular transport switch to the active transepithelial reabsorption pathway. The transcellular pathway includes Ca^{2+} entry into the cell through selective ion channels of the apical membrane, subsequent intracellular diffusion from the apical to the basolateral membrane mediated by calcium-binding proteins and buffers (calbindin, parvalbumin), and, finally, exit through the basolateral membrane via calcium ATPase or Na^{+}/Ca^{2+} exchanger – figure 1.4 [213]. The main nephron segments in which controlled calcium ions reabsorption occurs are the distal parts (distal convoluted tubule, connecting tubule). The key role here belongs to transient receptor potential channels of vanilloid subgroup (TRPV5) - selective epithelial channels with high permeability for Ca^{2+} [99, 213]. They were cloned for the first time in 1999 by Bindels and his group from rabbit kidney epithelial cells and named type 1 epithelial calcium channels (ECaC1) [80], later they were identified in human cells and assigned to the vanilloid subgroup of TRP- channels, the cation channels superfamily. The crucial role of TRPV5 channels in active renal calcium reabsorption was demonstrated by the same scientific group in 2003 in experiments in vivo: TRPV5 knockout mice showed severe hypercalciuria despite of elevated vitamin D level [81].

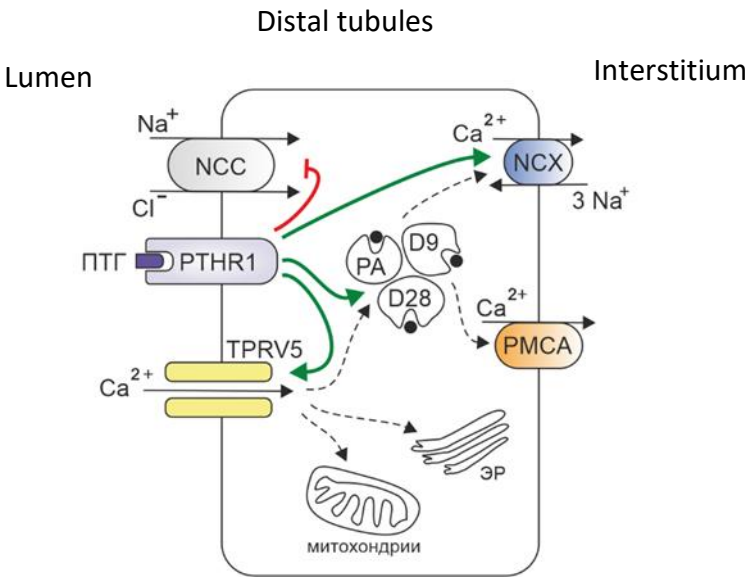

Figure 1.4. Calcium reabsorption in the distal tubules (by Alexander R. et al. [9], Lee J. et al. [106] with changes). PTHR1 - parathyroid hormone receptor 1, ПТГ – parathyroid hormone, NCX - $Na^+/Ca2^+$ exchanger, NCC - Na^+-Cl^- cotransporter, TRPV5 - transient receptor potential channel 5, PMCA - plasma membrane Ca^{2+} *ATPase,* PA – parvalbumin, D28 – calbindin D28k, D9 – calbindin D9. Green arrows show activating effect, red arrows show inhibitory effect.

Parathyroid hormone is the principal hormone that regulates the amount of TRPV5 channels on epithelial tubular cells apical surface and their activity. PTH action is realized through several mechanisms:

1) Direct activation of TRPV5 channels.

Ca^{2+} enters the cell and activates cytoplasmic protein calmodulin. Calmodulin, in turn, binds TRPV5 C-terminal fragment inactivating the channel, thus prevents uncontrolled calcium entry into the cell. PTH increases protein kinase type A activity, prevents calmodulin binding to 696-729 terminal sites of TRPV5, thus diminishes its inhibitory effect, increases the channel activity and Ca^{2+} reabsorption [46, 47].

2) PTH increases TRPV5 channels expression and density on the cell surface by protein kinase type C activation, which inhibits caveolin-1-mediated TRPV5 endocytosis. In the study by Cha et al. this was confirmed by a decrease in calcium channels density following protein kinase C inhibitors infusion, as well as by a decrease in caveolin-1 gene expression using small interfering ribonucleic acids [34]. A similar effect was found for with-no-lysine kinase type 4 (WNK-4) enzyme [35, 89].

3) PTH increases calcium transport proteins expression in the distal convoluted tubules epithelial cells.

Calcium is a potentially toxic substance for the cell, therefore after the transfer through selective cationic channels into the cell it binds to a specific protein calbindin D28K responsible for its transit through the cell to the basolateral membrane for subsequent transfer through the membrane by energy-dependent pumps (Ca^{2+}-ATPase, Na^+/Ca^{2+} exchanger) [29, 32, 102]. An *in vivo* experiment demonstrated the effect of PTH-dependent stimulation of calcium reabsorption by increasing calbindin D28K

expression (together with several other calcium transport proteins), as well as Na^+/Ca^{2+} transmembrane protein exchanger expression [181].

4) Distal convoluted tubules are not exclusively involved in Ca^{2+} reabsorption - it is also an important site of Na^+ reabsorption, performed by the Na^+-Cl^- cotransporter of epithelial cells apical membrane. PTH inhibits the Na^+-Cl^- cotransporter activity, thus leads to an increase in Ca^{2+} reabsorption both by an electrochemical gradient establishment and indirect TRPV5 activation, as was demonstrated in the recent work by Hoover et al. [82].

However, PTH is not the only hormone that regulates Ca^{2+} reabsorption in kidneys. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is a relatively recently discovered hormone produced by osteoblasts/osteocytes, the main functions of which are inhibition of tubular phosphate reabsorption and decreasing circulating 1,25-$(OH)_2$ vitamin D levels by cytochrome-mediated reduce of its production in kidneys and increasing of its degradation [113]. In the distal tubules, FGF-23 increases calcium and sodium reabsorption by enhancing TRPV5 and Na^+-Cl^- cotransporter expression on the apical cell surface with Klotho-dependent activation of WNK-4 and protein kinase type A [11, 60]. FGF-23 also directly affects calcium reabsorption, inhibiting PTH synthesis and secretion by parathyroid glands [60].

Alpha-Klotho, a type 1 transmembrane protein with glucuronidase activity, was discovered in 1997 as an antiaging protein: an increase in α-Klotho expression in an experiment prolonged lifespan of experimental animals, while the absence of this protein in knockout mice caused their accelerated aging [101]. Alpha-Klotho is expressed predominantly in kidneys distal convoluted tubules epithelial cells and exists in two forms: membrane-bound and soluble [114]. The soluble α-Klotho stimulates TRPV5 channels activity by cleavage of terminal sialic acids of glycosylating TRPV5 complex - N-glycan, thus preventing TRPV5 endocytosis [108].

It is difficult to clearly distinguish between the effects of PTH, FGF-23 and α-Klotho on Ca^{2+} tubular reabsorption due to their close mutual influence. The picture is even more complicated in the presence of CKD, when there is an increase in phosphate

levels, a decrease in 1,25 $(OH)_2$ vitamin D levels and glomerular filtration rates (GFR) [72].

Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in PHPT.

For a long time, nephrolithiasis was considered as a classic PHPT manifestation. Symptomatic kidney stones incidence in PHPT patients of 57 % was described in papers published in the middle of XX century [41]. Over the past 20 years PHPT nephrolithiasis prevalence has also undergone significant changes due to early identification. Kidney stones are found in 17-37% of patients with symptomatic PHPT [68] and in 7-15% of patients with asymptomatic disease form [164]. According to prospective study results published by Cipriani et al. in 2015, these figures are significantly higher: 78% and 35.5%, respectively, with bilateral calculi detected in 16.4% of patients. Importantly, nephrolithiasis was diagnosed in 22% of initially asymptomatic patients that gives the authors a reason to propose a more aggressive approach for PHPT patients examination, especially those with asymptomatic forms [38]. Even more interesting are the data on nephrolithiasis incidence in patients with a relatively newly defined normocalcemic PHPT phenotype, reaching 9.4-35% despite the absence of hypercalcemia in these patients [40].

The pathogenesis of stone formation in PHPT patients remains unclear. Increased urinary excretion of calcium, oxalates, phosphates and sodium, decreased excretion of citrates and proteinuria are traditionally considered as key risk factors for stone formation in general population.

The most significant lithogenic factor in PHPT is hypercalciuria [149, 167]. According to several authors, hypercalciuria, defined as an increase in daily calcium excretion of > 4 mg/kg of body weight for both men and women, or > 250 mg/day for women and > 300 mg/day for men, occurs in 2/3 of PHPT patients [42, 182]. At the same time, some PHPT patients have normocalciuria, and about 5% of patients show hypocalciuria, which is often caused by use of thiazide diuretics. True hypocalciuria (daily calcium excretion of less than 100 mg/day, which persists after thiazides discontinuation) is less than 1% of PHPT cases and requires exclusion of familial

hypocalciuric hypercalcemia disease [131]. Interestingly, despite the lower level of daily calcium excretion in normocalcemic PHPT patients compared with age- and sex-matched hypercalcemic patients, the incidence of nephrolithiasis is near the same in both patients groups [176].

Results obtained for other urine crystallization promoters and inhibitors in PHPT patients were ambiguous. No significant differences were found by Sorensen et al. in such urine biochemical parameters as citrates, oxalates or uric acid concentration, pH, calcium oxalate or calcium phosphate urine hypersaturation, daily calcium concentration or daily urinary calcium/creatinine ratio in PHPT patients with kidney stones compared to those without stones [166]. The same research group conducted a study of biochemical analysis data of urine samples obtained from 1190 patients with kidney stones. Logistic regression revealed only the indicators associated with hypercalciuria (i.e. daily urinary calcium excretion, daily urinary calcium/creatinine ratio, and Ca excretion in mg/kg of body weight) to be reliable predictors of PHPT, whereas calcium oxalate (area under the ROC curve - AUC - 0.626) and calcium phosphate (AUC 0.639) urine hypersaturation demonstrated a modest diagnostic value [167].

In contrast to the data obtained by Sorensen, revealed a significantly higher level of urine oxalate, calcium oxalate and calcium phosphate urine hypersaturation were revealed by Odvina et al. in patients with PHPT and nephrolithiasis, when comparing with those without kidney stones [133].

As a result, a combination of severe hypercalciuria (of > 400 mg/day) and additional risk factors for stone formation, confirmed with the results of daily urine biochemical analysis was established by group of experts as an indication for surgical treatment in the current clinical guidelines for the PHPT diagnosis and treatment [23].

Other nephrolithiasis risk factors in patients with PHPT include 25(OH) vitamin D low level [33], male sex, young age [120]. Some genetic studies determinate CaSR gene polymorphisms as nephrolithiasis risk factor in patients with PHPT [185, 186].

Nephrocalcinosis is a rare complication of PHPT. It is caused by calcium salts prolonged deposition in the renal medulla and papillae. Calcium depositions appears initially within tubules epithelial cells; after the cell degeneration the depositions are

moved either into the interstitial space, contributing to inflammatory process by attracting lymphocytes and macrophages, or into tubules lumen causing its obstruction [162]. The clinical picture includes renal concentration function decrease, polyuria, polydipsia and subnephrotic proteinuria manifestations. Risk factors for nephrocalcinosis have not been reliably identified to date, and surgical treatment does not reverse the process [143, 182].

Chronic kidney disease in patients with PHPT.

Decreased renal function is a common complication of the long-term PHPT, although pathogenetic mechanisms in correlations of these conditions are not entirely determined [182]. The prevalence of CKD stage C3 and worse ranges in PHPT patients from 13.7 to 30.4% according to various sources [127, 170, 189].

Even a slight decrease in estimated GFR (eGFR) to less than 60 mL/min/1.73 m^2 is associated with prominent clinical manifestation of PHPT, including arterial hypertension, diabetes mellitus and bone mineral density reduction [61, 70, 171, 188]. In PEARS study of 1424 asymptomatic PHPT patients and 7120 controls, serum creatinine was a predictor of 3-year all-cause and cardiovascular mortality; a higher creatinine level increased the risks of further renal function impairment and kidney stones formation [208, 209].

Patients with PHPT are at risk of renal function impairment, with elderly age, decreased blood volume due to dehydration, and kidney stones as the main risk factors [120]. Recent studies have demonstrated that persistently elevated PTH levels cause endothelial damage and fibrosis in tissues expressing PTHR-1 receptors, particularly glomerular endothelial cells and proximal tubule epithelial cells. Thus, PTH level elevation for a long time period also leads to CKD development and progression [74, 200]. Insulin resistance, overweight and arterial hypertension are considered as additional risk factors [6, 44].

However, a number of papers shared the results non consistent with the generally accepted concepts. Thus, Ejlssmark-Svenson’s study reported no association between kidney stones and renal function impairment [56]. Walker et al. observed in patients with PHPT risk factors for eGFR decrease, which are common in the general population

regardless of the initial renal function state: age, arterial hypertension, antihypertensive therapy, glucose and 25(OH) vitamin D levels. Serum calcium and PTH levels, as well as nephrolithiasis events (i.e., specific PHPT-associated risk factors) were comparable in patients' groups with eGFR greater than 60 mL/min/1.73 m^2 and less than 60 mL/min/1.73 m^2 [189].

Cystatin C is well known to be used in eGFR assessment in addition to serum creatinine level; it is protein of low molecular weight secreted by almost all cells of the body, freely passing through glomerular filter and completely metabolized in proximal renal tubules. In some cases, eGFR assessment using cystatin C can be more accurate than calculation based on serum creatinine. Ermetici et al. evaluated eGFR in patients with PHPT using both indicators. In the result, 18.4% of patients with eGFR of > 60 mL/min/1.73 m^2 had cystatin C level above the 95^{th} percentile of the control group, mostly determined by ionized serum calcium concentration. This allowed the authors to conclude that PHPT severity affects renal function [61].

Many authors have extensively studied effects of reduced renal function on a degree of PHPT biochemical manifestations. Several studies have clearly demonstrated a relationship between PTH levels and a degree renal function impairment. The mechanism of this relationship could be associated with secondary hyperparathyroidism development (resulted from the reduced renal function) in addition to the existing PHPT [77]. GFR cut-off value indicating initiation of additional PTH production stimulation, remains debatable. Current clinical guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic PHPT forms suggest using the GFR cut-off of 60 mL/min as an absolute indication for surgical treatment of PHPT [23]. This value has been criticized by some authors. Thus, Tassone et al. retrospective study of 379 PHPT patients demonstrated a significant increase in PTH level with GFR of less than 45 mL/min/1.73 m^2 [170] In a systematic review, Hendrickson et al. suggest using a GFR of 30 mL/min/1.73 m^2 as the cut-off. At the same time, the authors admit the worsening of existing CKD in case of concomitant PHPT [77].

Metabolic acidosis associated with reduced renal function is an additional mechanism for PHPT progression. Calcium mobilization and release from the bones

stimulated by metabolic acidosis, increase hypercalcemia, leading to life-threatening complications from the nervous and cardiovascular systems [148].

1.2.3. Non-classical clinical manifestations.

The pathological process in PHPT involves various parts of the **digestive system**: stomach (peptic ulcer), intestines (constipations are typical), pancreas (pancreatitis) and gallbladder (gallstone disease, GD). In addition, PHPT is associated with an increased incidence of intestinal malignancies. The pathophysiological mechanisms of PHPT affecting the gastrointestinal tract have not been sufficiently studied, but the symptoms frequently disappear after a surgery [120].

Almost 80% of PHPT patients have gastrointestinal complaints. The main ones are abdominal pain (43% of cases), constipation (36%), epigastric burning (30%), nausea (30%) and decreased appetite (15%) [159]. Constipation in PHPT is caused by impaired intestinal motility due to hypercalcemia.

Gastric and duodenal ulcers occur in 5-30% of PHPT patients. Gastric ulcers with concomitant hypercalcemia are associated with increased gastrin and hydrochloric acid secretion, which returns to normal after PTG adenoma removal. In vivo experiments with laboratory animals demonstrated a PTH-induced increase of serum gastrin levels. Peptic ulcers in PHPT patients are often associated with Zollinger-Ellison syndrome as a part of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 [43]. The course of PHPT-associated gastric ulcer is characterized by a more pronounced clinical picture (frequent exacerbations with severe pain syndrome, ulcers perforations) compared to gastric ulcer caused by other factors.

Approximately 16% of patients with symptomatic PHPT develop pancreatitis, men are affected more often than women [13]. The main cause is hypercalcemia. This is indirectly confirmed by the fact that pancreatitis incidence in asymptomatic PHPT is comparable to that of the general population [159]. In rare cases, acute pancreatitis may be the first manifestation of PHPT [103].

Gallstone disease is significantly more common in symptomatic PHPT compared to the general population and asymptomatic patients [21, 159]. Mechanisms of GD in

PHPT include delayed bile evacuation caused by PTH relaxing effect on smooth muscle cells, decreased bile ionized calcium level due to hypercalcemia and sphincter of Oddi dysfunction [120]. In contrast to pancreatitis, GD in PHPT is more common in women.

Cardiovascular system.

Primary hyperparathyroidism is associated with an increased risk of arterial hypertension, which occurs in 40–65% of cases [145]. Among the possible mechanisms for arterial hypertension (AH) in PHPT patients are renin-angiotensin-aldosterone system activation [31, 183], inadequate vessels total peripheral resistance due to impaired vasodilation capacity [98] and/or increased vasoconstriction in response to pressor hormones secretion [128, 150]. According large national registry analysis, PHPT was indicated as an independent predictor of hypertension risk, being diagnosed in 0.1% of 37922 hospitalizations (odds ratio [OR] = 1.3; $p < 0.001$) [91].

There are evidences of arterial hypertension course improvement after a PTx [67, 73], however the only randomized controlled trial conducted to date did not confirm this conception [55].

Potential cardiovascular complications in PHPT include left ventricular hypertrophy [115] and diastolic dysfunction [111], as well as heart valves calcification [88, 187]. Hypercalcemia in PHPT causes a shortening of the QT interval, leading to arrhythmias development - both ventricular and supraventricular extrasystoles [144, 146]. The increased risk of cardiovascular mortality with PHPT has been demonstrated in studies with symptomatic PHPT patients, however this was absent in case of asymptomatic disease [37].

Neurocognitive disorders.

The nervous system involvement in PHPT was first described in the XX century thirties, simultaneously with the description of the disease itself. Patients with PHPT demonstrate muscle weakness, cognitive impairment, anxiety, depression, and quality of life decrease [110, 136, 194]. These could possibly be explained by an important physiological role of calcium as a neurotransmitter, as well as the PTH receptors in the

brain tissue and its direct effect on the central nervous system [86]. Based on the data available at that time, the 2014 Consensus on the Management of Asymptomatic PHPT did not recommend considering neurocognitive disorders as a PTx indication. However, a series of prospective cohort studies performed later using validated questionnaires and computerized unit tests showed significant improvement in the symptoms after a surgery [160].

1.3. PHPT classification and main treatment approaches.

Depending on the clinical symptoms severity, manifest, mild (asymptomatic) and normocalcemic PHPT forms are considered. Expert consensus proposed this classification in 2014 under the 4th international workshop on the treatment of asymptomatic PHPT [165].

The normocalcemic form of PHPT (nPHPT) is the disease phenotype that implies no increase in total and ionized calcium levels, however PTH level is persistently increased in patients with no possible causes for secondary PTH increase in the anamnesis. This form was first identified in 2009 [24]. To confirm the diagnosis of nPHPT, at least two measurements of total and/or ionized calcium and PTH levels are required in the interval of 3-6 months. Possible causes of a secondary PHT increase may be vitamin D deficiency (of less than 20 ng/mL), CKD stage 3 or worse, specific medications (thiazide diuretics, loop diuretics, lithium agents, bisphosphonates, denosumab), as well as malabsorption with impaired calcium absorption.

The mild (asymptomatic) form of PHPT is characterized by the absence of the classic clinical PHPT manifestations. Serum calcium and PTH level increased are accidentally found during a laboratory examination that is the main way to detect the disease form. The diagnosis of mild PHPT takes place if total blood calcium level does not exceed the upper limit of normal adopted in a particular laboratory for 1 mg/dL (0.25 mmol/L). Dual-energy X-ray osteodensitometry may detect moderate osteopenia, defined as a decrease in BMD according to the T-score by no more than 2.5 standard deviations (SD) from the BMD normal established for young people in any skeleton part measured (lumbar vertebrae, proximal femur, middle third of the radius).

Manifest form. Characterized by a bright clinical picture with the involvement in the pathological process of target PHPT organs. Depending on the damage of particular organs and tissues, bone, visceral and mixed forms are distinguished:

- bone form - hyperparathyroid osteodystrophy, osteoporosis, low-energetic fractures anamnesis;
- visceral form – renal injury, gastrointestinal tract and cardiovascular organs damage;
- mixed form – a combination of bone and visceral forms [1].

Surgical treatment is the main and most effective method of PHPT treatment [24]. The effectiveness of surgical treatment performed by an experienced surgeon reaches 95-98% with a frequency of postoperative complications of 1-2% [100]. The results of successful PTx include BMD improvement, fractures risk reduce, stone formation incidence reduce and neurocognitive disorders reverse [118].

Among the variety of surgical approaches to PHPT treatment, the most popular at present is minimally invasive (selective) PTx. To use this method, high-quality preoperative topical diagnosis and the mandatory use of intraoperative PTH monitoring are necessary. The use of selective PTx can minimize the traumatic effect on the tissues, as well as significantly reduce the intervention duration, since skin incision of the minimum size is performed by the surgeon directly in the area of the adenoma, and only the affected PTG is removed, without revision and injuring the other glands in case of the surgery effectiveness is confirmed. The effectiveness of PTx is defined as a PTH level decrease by more than 50% 10-15 minutes after the complete removal of the hyperfunctioning parathyroid tissue (adenoma, hyperplastic glands) – i.e., the so-called Miami criterion (protocol) [87]. It is worth noting, that the recommendations emphasize the importance of the surgery for PHPT to be performed exclusively by specialist who are highly qualified in parathyroid surgery.

According to the National Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of PHPT, **the absolute indications** for surgical PHPT treatment are:

1) total serum calcium concentration exceeding the normal established in the laboratory by 0.25 mmol/L (1 mg/dL);

2) GFR decrease of less than 60 mL/min/1.73 m^2;

3) visceral PHPT manifestations;

4) daily calcium excretion of more than 400 mg (10 mmol);

5) BMD decrease at any of the three points (radius, femur, spine) of less than -2.5 SD according to the T-score;

6) low-energy fractures anamnesis and/or fractures of the vertebral bodies, identified by X-ray, multispiral CT or magnetic resonance imaging;

7) age under 50 years.

Minor discrepancies between national and international clinical guidelines relate to items 3 and 4. Thus, in the International Consensus for the Treatment of PHPT-2014 recommendations, only renal manifestations of the disease are considered as an indication for surgical treatment – i.e., nephrolithiasis and nephrocalcinosis, confirmed by ultrasound, radiography or CT. Other "non-classical" organs damages are not absolute indications for PTx. Calciuria of more than 400 mg/day is considered an indication for surgical intervention only in combination with other risk factors for stone formation based on the results of biochemical urinalysis [23]. However, experts agree that highly effective surgical treatment may be an option even when it is not indicated by the existing criteria. Surgical treatment is also evidently feasible in terms of pharmacoeconomics compared to the observation and conservative treatment of patients with PHPT [210].

Conservative treatment is recommended for patients with a mild PHPT form in the absence of surgical treatment indications. In this case, the following parameters are monitored:

- blood calcium levels - 2-4 times a year;
- blood creatinine level, GFR calculation - once in 6 months;
- PTH level - once in 6 months;
- daily urine calcium excretion – once in 6 months;
- kidneys ultrasound - once a year, and CT if necessary;

• BMD measurement at three points once a year; spine lateral radiography in case of suspected vertebral bodies fractures (decrease in growth, back pain);

• fibrogastroduodenoscopy – once a year [1].

In nPHPT, blood calcium and PTH levels should be controlled annually and densitometry should be performed once in 1-2 years. If the disease progresses to the hypercalciemic form, the above-described algorithm of control should be adjusted respectively. The decision on whether the patients with mild PHPT form and nPHPT are indicated for surgical treatment is based on their individual dynamics of laboratory and instrumental data. If BMD is progressively decreasing, GFR is below than 60 mL/min/1.73 m^2, nephrolithiasis and pathological fractures occur, laboratory parameters have negative dynamics, the surgical treatment is recommended [23].

Patients with manifest form of PHPT can be treated conservatively if refuse to undergo the surgery or there are contraindications to surgical treatment (severe concomitant pathology).

All patients are advised to drink enough water and avoid calcium restriction diets, as it can deteriorate PHPT course. Calcium small doses are not recommended for patients with PHPT and osteoporosis, although do not aggravate hypercalcemia and hypercalciuria in case of calcium deficiency diet [90].

The 2014 International Recommendations suggest to prescribe vitamin D in small doses to restore its level to 21-30 ng/mL, based on evidence of PTH level reduce [112]. In a recent randomized placebo-controlled study of cholecalciferol at a dose of 2800 U a day, it was shown that an increase in serum vitamin D levels from 20 to 37.8 ng/mL led to a decrease in PTH levels, increased BMD of the lumbar spine with no PTH or serum calcium levels increased [151].

If conservative management is necessary, antiresorptive agents and/or calcimimetics are used to reduce bone loss and correct hypercalcemia.

Biphosphonates inhibit bone resorption, reducing the activity of osteoclasts, increase BMD, contribute to the formation of bone tissue with normal architectonics. Biphosphonates can be recommended for conservative treatment of patients with PHPT and osteoporosis, low-energy fractures anamnesis or fractures high risk. However, none

of the drugs in this group is approved specifically for the treatment of PHPT. The largest evidence base exists for alendronic acid. In several randomized controlled trials, alendronic acid significantly increased BMD of lumbar spine and femur without blood calcium and PTH levels increase [94, 152], however to date, there is no data on fractures risk reduction with its use. For other drugs in this group - zolendronic acid, pamidronic acid, ibandronic acid - there is no data on BMD dynamics in patients with PHPT [134]. The use of biphosphonates is contraindicated with GFR of less than 30 mL/min/1.73 $m^{2.}$

Denosumab is a human monoclonal antibody, binding to the receptor activator of the nuclear factor xB ligand (RANKL) on the surface of osteoclasts and their precursors, which inhibits the formation, activation and life span of osteoclasts. To date, data from the only retrospective study of the denosumab use in elderly women with PHPT have been published, which shows BMD increase in the femur [59]. In general, due to the data on denosumab use in elderly PHPT women is lacking, the product is not recommended for PHPT treatment at the moment.

Cinacalcet is a calcimimetic agent with the mechanism of action allowing to increase the CaSR sensitivity to extracellular calcium. Cinacalcet effectively reduces calcium levels in patients with PHPT [50], and was approved by the European Medicines Agency (EMA) in 2008 and the Food and Drug Administration (FDA) in 2011 for the treatment of patients who are contraindicated for surgical treatment, due to severe comorbidity. However, cinacalcet therapy does not have a positive effect on BMD and urine calcium excretion, and data on its effect on nephrolithiasis risk is not yet available. Importantly, the side effects (nausea, vomiting, convulsions, headache) incidence of cinacalcet use is very high, and often treatment with this drug does not improve, but even worsens the subjective patient condition [130].

Summarizing the above, there is currently no equivalent PHPT treatment of as the surgery, since none of the existing pharmacological agents or their combinations can achieve the same effect of laboratory parameters normalization and BMD increasing as compared to surgical treatment.

1.4. PHPT surgical treatment postoperative complications.

Surgical treatment of PHPT is effective in more than 95% of cases if performed by experienced surgeons [93], while the incidence of complications in the early postoperative period does not exceed 2% [96].

Postoperative mortality in surgical treatment of PHPT is extremely low (0.2%). Postsurgical complications include early ones (bleeding, postoperative wound suppuration, recurrent laryngeal nerve paresis) and late ones (disease persistence, recurrence, parathyromatosis).

Surgical area infections incidence in the early postoperative period according to various data ranges from 0.1 to 0.8% [54, 96]. Bleeding occurs in 1.5% of cases, recurrent laryngeal nerve paresis - in 0.5% of cases in surgical treatment of PHPT [129].

Persistence of PHPT is defined as hypercalcemia occurring within 6 months after the surgery, the incidence reaches 2.2%. The rate of PHPT recurrence (i.e., hypercalcemia occurring after 6 months or more after PTx) is 0.9%. Persistent disease occurs most likely after a selective PTx, while the recurrence rates after minimally invasive PTx and bilateral neck revision are comparable [129]. It should be noted the complication statistics described above are relevant for specialized endocrine surgery centers.

Parathyromatosis is an extremely rare surgical complication of PTx – i.e., hyperfunctioning parathyroid islets formation in the neck and upper mediastinum due to their traumatization during surgery.

Transient or persistent hypocalcemia is the main therapeutic complication of PTx for PHPT. Usually, blood calcium level reaches a minimum on day 2-3 postoperatively, does not last more than 4 days, and does not depend on the PTG size or their histological structure (adenoma/hyperplasia). Hypocalcemia, which persists for more than 4 days, can be caused by intentional or accidental removal of all PTG, devascularization or trauma of remaining PTG, prolonged suppression of normal PTG by parathyroid adenoma, as well as "hungry bone syndrome" [198]. The hungry bone syndrome is preceded by a severe bone form of PHPT with significant decrease in BMD, hyperparathyroid osteodystrophy and/or "brown tumors" development. Severe (hypocalcemia (total blood calcium level of less than 2.1 mmol/L) occurs due to rapid PTH level decrease and elimination of its

resorptive effect on the bones, as well as sharp calcium intake increase with increased bone formation.

Data on hungry bone syndrome incidence is extremely contradictory: from 4% to 87% of all PHPT patients according to the results provided in various publications [198].

Clinical manifestations of hypocalcemia include paresthesia, muscle seizures up to tetany, laryngospasm, positive Khvostek and Trusso symptoms. Generalized seizures can lead to pathological fractures [45]. Hypocalcemia symptoms are generally observed with serum calcium level decrease of less than 1.9 mmol/L, however can also occur at higher levels in case of high decrease rate.

The hungry bone syndrome risk factors include old age, high preoperative blood calcium, PTH, alkaline phosphatase and osteocalcin levels, blood albumin and magnesium decreased levels [169, 198]. In order to prevent this syndrome, several researchers have attempted preoperative use of biphosphonates with a positive result, however all the studies were either retrospective observations with a small sample size, or isolated clinical cases [75,104].

Severe hypocalcemia treatment consists of intravenous and oral calcium agents in a total dose of up to 12 g/day and active vitamin D derivatives (2-4 μg/day) administration. Calcium gluconate is preferable for intravenous infusion, and a central venous catheter installation is recommended as venous access.

The data on incidence of the other non-specific PHPT therapeutic complications (acute myocardial infarction, acute cerebral circulation disorders) in the early post-PTx period is lacking. Their risk after surgical treatment of PHPT seems to be comparable with that after other non-cardiac surgeries [96].

1.5. Acute kidney injury in postoperative period.

Acute kidney injury (AKI) is defined as an acute renal function decrease, which is caused by both specific kidney diseases (acute glomerular and vascular kidney damage, acute interstitial nephritis) and nonspecific conditions (ischemia, toxic damage), as well as extrarenal disorders. AKI is a global problem of both outpatient and inpatient stages,

and is widespread in therapeutic, surgical and oncological hospitals, as well as in resuscitation and intensive care units.

The first clinical description of acute renal failure (ARF, called that time "renal ishuria") was made by William Heberden in 1802. Acute Bright's disease was described in the "Manual of Medicine" by William Osler (1909) as pregnancy, injury and burns complication or toxic substances poisoning result. The term "acute renal failure" was first introduced by Homer Smith in his manual "Kidneys: Structure and Function in Normal and Pathology" (1951) [58]. However, there was no exact biochemical definition of ARF, as well as clear diagnostic criteria for this condition until the beginning of XXI century. More than 30 ARF definitions was found to be used in the literature [19]. In 2004, the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) expert group developed for the first time a RIFLE system for the diagnosis and classification of acute renal impairment, taking into account serum creatinine level and urine excreted volume [18]. The predictive validity of the RIFLE classification has been assessed in large cohort studies conducted in the USA, Europe, and Australia; it effectively predicted hospital deaths, hospitalization the duration, renal function reverse and renal replacement therapy (RRT) need [14, 172]. The RIFLE criteria have become revolutionary as the first beyond the ARF diagnosis scope, since they have a broader view of acute renal impairment syndrome. The first attempt was made to characterize the entire spectrum of the syndrome: from minimal changes in renal function markers to RRT need.

The concept of AKI has undergone further revision over the past decade. A growing body of evidence has appeared suggesting relatively minor acute kidney injury or renal function impairment result in serious clinical consequences. Chertow et al. found that serum creatinine levels increase of >0.3 mg/dL (26.5 μmol/L) observed in 13% of 9210 hospitalized patients was independently associated with mortality rate, hospitalization duration, and treatment costs [36]. In 2007, the Acute Kidney Injury Network (AKIN) experts adjusted the RIFLE criteria to take into account small changes in serum creatinine concentration (≥26.5 μmol/L) if observed within 48 hours [117]. The same as the RIFLE, the AKIN criteria, were validated in large databases in the USA and Europe. In particular, Thakar et al. showed that the AKI severity is associated with an increased risk of death

regardless of comorbidities: the OR for stage 1 AKI (creatinine level increase of 26.5 μmol/L or more), was 2.2, for stage 2 AKI (creatinine level 2-3-fold increase) - 6.1; for stage 3 AKI (creatinine levels more than 3 times increase or RRT need) - 8.6 [172]. Finally, in 2012, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) working group combined the RIFLE and AKIN criteria into a single definition of acute kidney injury, and developed recommendations for the screening and management of AKI patients, using a staging-based approach. Taking into account the accumulated data on the minor renal function changes significance in hospitalized patients and associations with significant changes in early and late outcomes, the KDIGO experts postulate the importance of AKI as a clinical syndrome, along with other syndromes such as acute coronary syndrome or acute lung injury [201].

According to the current KDIGO recommendations, the AKI is defined as:

- increase in serum creatinine by ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) within 48 hours; or
- increase in serum creatinine by more than 1.5 times from baseline (if known, or assumed to have occurred within the previous 7 days); or
- urine volume <0.5 mL/kg/hour for 6 hours.

One of the above criteria is enough for an AKI diagnosis.

Defining of the AKI severity stage is carried out in accordance with the following criteria:

Stage 1 - increase in serum creatinine by 1.5-1.9 times from baseline or by ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L); excreted urine volume of <0.5 mL/kg/hour for 6-12 hours;

Stage 2 - increase in serum creatinine by 2.0-2.9 times from baseline; excreted urine volume of <0.5 mL/kg/hour for ≥12 hours;

Stage 3 - increase in serum creatinine by 3.0 times and above from baseline or up to ≥4.0 mg/dL (≥353.6 μmol/L) or RRT initiated or decrease in eGFR of <35 mL/min/1.73 m^2 in patients under 18 years of age; excreted urine volume of <0.3 mL/kg/hour for ≥24 hours or anuria for ≥12 hours.

Patients should be stratified according to the worst stage criteria during the stage assignment.

The risk of AKI increases when one is exposed to a number of factors including:

- sepsis;
- trauma;
- critical condition;
- circulatory shock;
- burns;
- heart surgery (especially with cardiopulmonary bypass used);
- major non-cardiac surgeries;
- nephrotoxic medicines;
- X-ray contrast agents;
- animals and plants poisons.

In addition to the direct impact factors, predisposing factors for non-specific AKI are also distinguished. Among them are elderly age, female sex, Negroid race, pre-existing CKD, dehydration/hypovolemia, diabetes mellitus, chronic diseases (heart, lungs, liver), malignant neoplasms [201]. The risk factors understanding has undoubted benefits for AKI prevention, especially when it comes to modifiable factors (dehydration, contrast agents use, intraoperative hypotension) [116].

It is well known that AKI is independently associated with morbidity and mortality increase at inpatient stage [36, 83, 177]. Any AKI event leads to unfavorable consequences in the distant period, which include CKD progression, mortality increase, cardiovascular diseases increased risk [22,30, 39, 78]. AKI of any stage increases the risk of heart failure in the next three years; AKI of stage 2-3 increases the risk of acute myocardial infarction in the next three years, despite the fact the patient's renal function has been partially or completely restored by the time of discharge [69].

In surgery hospitals AKI develops in 2-18% of patients, and the numbers are much higher in intensive care units - up to 57%. However, renal function impairment often remains unrecognized [195].

The incidence of AKI after cardiac surgery is the most well-studied and according to various estimates ranges from 5 to 42% being the second most common cause of AKI in intensive care units [193]. Specific causes of AKI in this case are procedure-associated

factors: the operation type (coronary artery bypass grafting with or without valve prosthesis), cardiopulmonary bypass use and duration, hypothermia, aortic clamping duration, working or stopped heart (on-pump and off-pump) intervention, circuit hemolysis, hemodilution, etc. The AKI incidence after major non-cardiac surgeries is also quite high and reaches 13.4%, increases for certain narrow surgical areas (for example, 47% for liver transplantation, 24% for aortic surgery) [132].

The incidence of renal function impairment in postoperative period after PTx for PHPT is poorly understood. Both selective parathyroidectomy and neck revision are not major interventions, are of short duration and have minimal traumatic effects on operated tissues; performing of these operations makes it possible to reduce the inpatients period to 1-2 days and even conduct surgical treatment outpatiently [20]. Traditional perioperative AKI risk factors in this category of patients are lacking, and usually no routine monitoring of renal function is performed postoperatively during the inpatient period.

Existing clinical guidelines consider a decrease in GFR below 60 mL/min/1.73 m^2 as an absolute indication for surgical treatment of PHPT. According to various authors, the proportion of patients with preexistence CKD among those indicated for surgical treatment of PHPT reaches 30.4% [127, 170, 189]. It is worth noting that most researchers have estimated the prevalence of CKD stage C3 and worse, however persistent tubular disorders in PHPT and chronic hypercalcemia patients may not be accompanied by GFR decrease for a long period of time. Thus, there is an underestimation of the true CKD prevalence in PHPT patients. Similar underestimation exists for the postoperative AKI risk in patients with initial CKD, since they are at high risk for AKI of any etiology.

The first interest in post-PTx AKI has arisen due to cases of renal graft function impairment after PTx for secondary hyperparathyroidism described in a number of publications [63, 64]. F. Montenegro et al. suggested that a similar effect can be observed in patients operated on for PHPT [122, 123]. They showed that a significant decrease in eGFR in the postoperative period was observed only in patients operated on for PHPT, and renal graft recipients undergone surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. In patients operated on for thyroid pathology, other head and neck

area pathologies, as well as renal transplant recipients undergone head and neck area non-thyroid surgery no significant change in creatinine level and eGFR in the postoperative period occurred [124]. This study was a retrospective one and had significant limitations: lack of demographic data that could affect the outcome, lack of daily postoperative creatinine levels monitoring. Importantly, the endpoints chosen were creatinine level and eGFR percentage reduction in the postoperative period, rather than the AKI event.

In 2016, Richard Egan et al. published the results of the only prospective cohort study known to date to assess the risk of renal function impairment after PTx for PHPT, which included 62 patients. The undoubted advantage of this study was the use of KDIGO 2012 criteria for the AKI diagnosis in the postoperative period, however the small sample size, resulted in the low outcome of interest incidence, did not allow the authors to draw conclusions about the risk factors for post-operative AKI, and their proposed risk stratification scale for this complication is only empirical [53].

Special attention should be paid to the recent research of T. Sato et al., which sheds some light on the possible pathogenesis of renal function impairment after PTx, owing to a brilliant experimental animal model developed. In the experimental part of the research, the authors demonstrated a decrease in PTHR and Klotho expression in renal tubules epithelial cells in rats after total PTx, which were restored by 1-34 PTH continuous infusion in physiological concentration using a micropomp. PTHR expression was also reduced in partially nephrectomized animals without PTx; the authors assumed the same is applicable to PHPT patients with initial CKD population and could presumably explain more pronounced renal function impairment in the postoperative period after PTx in these patients. Interestingly, Klotho expression in nephrectomized rats was increased significantly compared to control, which supports the hypothesis of Klotho's role as a nephroprotective factor. AKI association with the concentration of tubular injury urine biomarker fatty acid-binding protein (L-FABP) identified in the clinical part of the research is of great importance. L-FABP concentration of more than 9.8 mg per g of creatinine had a higher prognostic significance of postoperative AKI compare to eGFR (AUC 100% and 83%, respectively). The authors concluded about the tubular genesis of post-PTx renal function impairment and the possible AKI risks for patients with initial

tubular injuries, which could be confidently diagnosed with specific biomarkers. The second important conclusion was made concerning the possibility of AKI prevention by prescribing PTH agents in the postoperative period [155].

1.6. Resume on the literature review.

Primary hyperparathyroidism is one of the most common endocrine diseases. Despite attempts to find the perfect agent for PHPT medical correction, surgical treatment remains the most effective treatment method of this pathology. Despite the minimally invasive intervention nature and a favorable recovery prognosis, some patients experience renal function impairment in early postoperative period. The AKI in patients undergone a surgery for PHPT is not associated with traditional risk factors for postoperative renal dysfunction. The problem is particularly relevant for patients who initially have CKD at the time of the surgery - the number of those is quite large, since renal function decrease is considered as one of the absolute indications for surgical treatment of PHPT.

The world literature analysis resulted in extremely small number of publications on AKI in early postoperative period after PTx for PHPT [124, 53, 155]. Given the known limitations, none of the existing research works allow elucidation of this complication risk factors. Pathogenetic mechanisms of post-PTx AKI also remain insufficiently studied.

All of the above grounded further study of AKI predictors after a surgery for PHPT.

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. 10/19 17 October, 2019). The study was carried out at the St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies.

2.1. Study scope and design, inclusion and exclusion criteria.

The study object was renal function in early postoperative period after parathyroidectomy. The study topics were risk factors for post PTx acute kidney injury. The study subjects were patients undergone surgeries for PHPT.

The study was designed as a retrospective observational study.

Inclusion criteria:

- successful PTx for PHPT,
- pre- and postoperative renal function data available,
- reliable anamnesis available.

Exclusion criteria were repeated PTx.

2.2. Study subjects.

The St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies Endocrine Surgery Department is the largest specialized endocrine surgery clinic in the country. Annually, up to 6,000 (2019) endocrine organs surgical interventions are carried out at the department. The study included 290 patients undergone PTx for PHPT in the period from August 2018 to September 2019. The database used for the retrospective analysis, was compiled based on systematic information from Endocrine Surgery Department patients electronic records obtained from the "Econbol-3" medical information system. Electronic medical records included electronic copies of the outpatient examinations results.

The median age of operated patients was 59 years [Q_1-Q_3: 50.3; 66.8; from 17 to 86]. Women predominated among the operated patients, among the operated patients -

93.8% (272 of 290 patients), men comprise 6.2% (18 of 290). To assess comorbidities, the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in Miller's modification [119] was used as the most convenient tool for retrospective analysis in the clinical site. In general, comorbidity rate was low in the study patients: the median comorbidity index score was 7 points estimated by CIRS [Q_1-Q_3: 5; 9, from 2 to 15]. The most common concomitant pathology was arterial hypertension, which was observed in 69% (200 of 290) of patients. On the contrary, coronary heart disease was noted only in 10.7% (31 of 290) of patients. Despite the fact that chronic heart failure (CHF) was established in 131 of 290 patients (45.2%), the vast majority of CHF had low grades: the first (28.2%, 37 of 131 patients) or the second (71%, 93 of 131) stages, according to the New York Heart Association (NYHA) classification; only one patient had CHF corresponding to the third stage according to NYHA classification. Of concomitant cardiotropic therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARB) were most often used – these drugs were taken by 45.5% (132 of 290) of patients. Calcium antagonists (19.3%, 56 of 290 patients), beta-blockers (24.1%, 70 of 290) and diuretics (20.7%, 60 of 290) were almost equally prescribed. Statins were used in 14.1% (41 of 290) of patients.

Diabetes prevalence in the study patients was small comprising 9.7% (28 of 290 patients). At the same time, more than a half of the patients had insulin-independent disease, and metformin drugs were taken by 17 of 28 (60.7%) patients.

Chronic kidney disease has been diagnosed in 41 of 290 (14.1%) patients. Despite the initial eGFR of less than 60 mL/min/1.73m^2 occurred in 46 of 290 (15.9%) patients, only 41 of them were diagnosed with CKD according to the KDIGO criteria – assessment of CKD markers persistence for at least 3 months was possible for them [202]. At the same time, CKD stage 2 was observed in 7.3% (3 of 41) patients, stage 3 - in 82.9% (34 of 41) patients, CKD stage C4 - in 9.8% (4 of 41) of patients. Chronic tubulointerstitial nephritis expectedly prevailed in CKD causes - Figure 2.1.

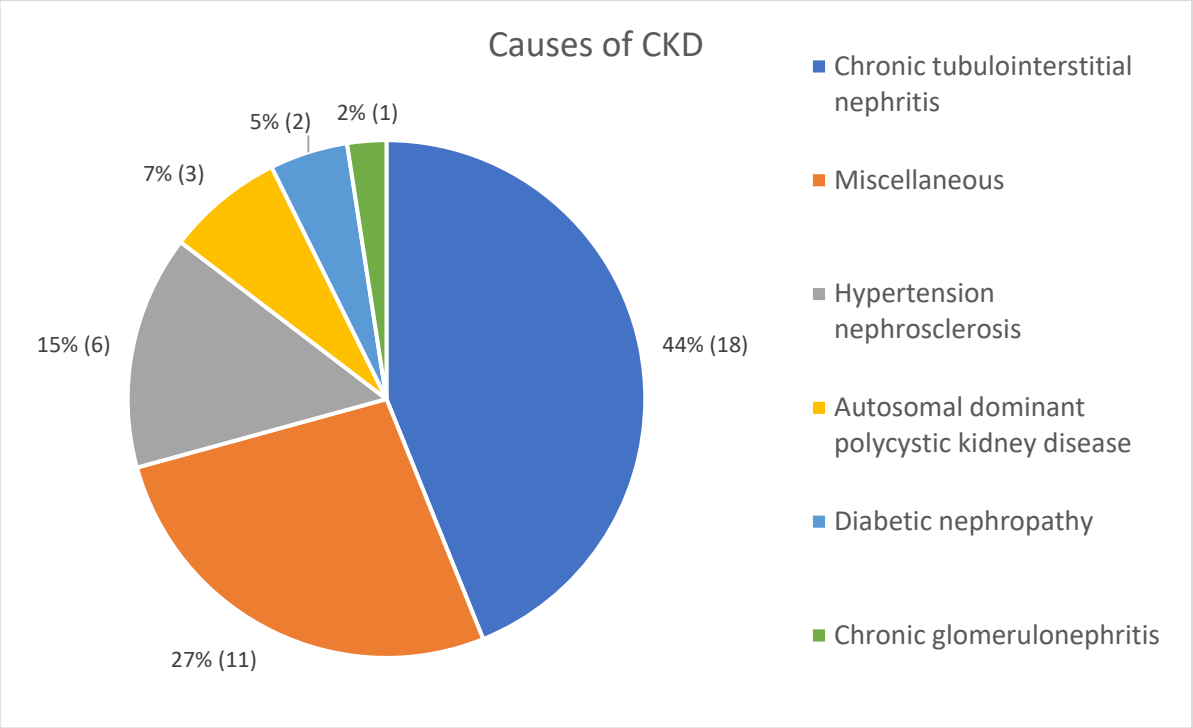

Figure 2.1. CKD causes structure in the study sample.

Concomitant anemia was an aggravating factor in 9.3% (27 of 290) of patients in the study sample.

In most cases (239 of 290 patients, 82.4%) patients indicated for surgical treatment of PHPT had the manifest disease form. However, 46 of 290 (15.9%) patients demonstrated no signs of the disease target organs damage, i.e., the asymptomatic PHPT was diagnosed; 5 of 290 (1.7%) patients demonstrated a normocalcemic PHPT phenotype. Assessment of certain diseases incidence, which are directly related to PHPT duration and severity, was of particular interest in the study. Thus, 152 of 290 (52.4%) patients suffered from urolithiasis, 79 of 290 (27.2%) patients had gallstone disease. Peptic ulcer was much less common observed in 9.7% (28 of 290) of cases. Osteopenia determined by BMD of less than -1 standard deviation (SD) according to the T-score in any of the three skeleton parts (radius, femur or spine) was observed in 87.3% of patients (178/204). At the same time, 19.3% (56 of 290) of patients had low-energy fractures in the anamnesis. Despite the high prevalence of bone lesions, only 8 patients (2.8%) received constant antiresorptive therapy with biphosphonates.

2.3. Examinations.

Preoperative examinations of patients included questioning for complaints, collection of anamnesis morbi, evaluation of laboratory data and instrumental examination results (if any). As part of the examinations PTG ultrasonography was performed in all patients. Contrasted neck CT scan and PTG scintigraphy were recommended in case of additional visualization was necessary in a patient.

At hospital admission all patients underwent a standard outpatient examination including:

- hematology, erythrocyte sedimentation rate;
- coagulation panel;
- blood chemistry (transaminases, total bilirubin, creatinine, urea, C-reactive protein, glucose, ionized calcium);
- hormonal status (PTH, thyroid-stimulating hormone, calcitonin);
- urinalysis;
- *Tr. pallidum* antibodies, HCV antibodies, HBsAg, HIV antibodies;
- electrocardiography;
- fluorography;
- abdominal and renal ultrasonography;
- in case of ulcer anamnesis - fibrogastroduodenoscopy; in case of cardiovascular system pathology - echocardiography, daily ECG monitoring; in case of varicose veins in the anamnesis – lower limbs veins duplex examination;
- physician consultation;
- in case of comorbidities - relevant specialists' consultations.

Inpatient preoperative examination included repeated questioning for complaints, collection of anamnesis morbi, physical examination of patients. All patients were assessed for PTH level, ionized blood calcium level; blood type and Rh factor were determined; some patients were re-tested if needed for some laboratory parameters (hematology, blood creatinine). For the topical diagnosis contrasted neck CT was performed on the day of or the day before surgery in 16.6% (48 of 290) of patients, since it was not performed earlier outpatiently. All patients were also examined by an

anesthesiologist and pre-surgery status was assessed according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification.

For eGFR calculation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula-2012 (CKD-EPI) [202] formula was used to assess pre-surgery renal function. Serum creatinine level estimated on the admission day (the day before surgery) was used in some patients to calculate eGFR and as a baseline value for the subsequent AKI diagnosis and staging, estimated on the day of admission to the hospital (on the eve of the operation), –while the result of outpatient examination (of no more than 14 days before) was used in other patients.

2.4. Surgery.

All patients enrolled in the study underwent PTx. A transverse incision of 2-4 cm long was performed along the neck anterior surface with no short muscles crossing or subcutaneous tissue mobilization. The thyroid gland was exposed layer-by-layer and examined for pathological changes. Altered PTGs and ipsilateral recurrent laryngeal nerve were visualized. Selective PTx was performed subfascially, with ligation of the main PTG vessels and microscopic visualization of the recurrent laryngeal nerve, – neuromonitoring was performed if necessary. All patients were monitored intraoperatively for PTH level: before the skin incision and after affected PTG removal. According to the Miami protocol [87] the surgical intervention was considered effective with a decrease in PTH level of more than 50% 10-15 minutes after the complete removal of the hyperfunctioning parathyroid tissue. In cases of target PTH level decrease had not been achieved, the operation was supplemented by a one- or two-sided neck revision with visualization and removal of additional hyperfunctioning PTG. The operation was completed with hemostasis, layer-by-layer suturing of the wound tightly. Preparations of the removed PTG was sent for histological examination. PTx is a relatively short surgical intervention: the median duration of the operation was 25 minutes [Q_1-Q_3: 20; 38.8, from 10 to 90].

Combined endotracheal anesthesia was performed on all patients. Perioperative antibiotic prophylaxis was not performed due to the low risk of infectious complications.

Anesthesia duration analysis was based on the time of patient mechanical ventilation (MV). The median MV time was 45 minutes [Q_1-Q_3: 35; 60, from 15 to 115]. Mean blood pressure (MBP) during the surgery was calculated using the formula: MBP = (diastolic pressure*2 + systolic pressure)/3. Intraoperative hypotension (IOH) was defined as a MBP decrease of less than 65 mm Hg. Intraoperative MBP decrease incidence in the study sample was small comprising 5.2% (15 of 290) of patients. The average hypotension duration was also small - the median was 10 minutes [Q_1-Q_3: 10; 15].

All fragments of removed tissue were mandatory subjected to subsequent histological examination. In most patients (91.4%, 265 of 290 patients), PHPT was caused by solitary parathyroid adenoma. In 25 (8.6%) patients two PTG were removed during the surgery and, according to the histological examination results of the removed tissue, 12 patients had adenoma, 13 - had the second PTG hyperplasia. Median weight of the removed PTG determined in the operating room was 0.8 g [Q_1-Q3: 0.5; 1.9]. Parathyroid volume was calculated based on the histological examination data using the ellipse volume formula: $V = 4/3\ \pi$x (a) x (b) x (c), where a, b and c are the adenoma linear sizes. In cases of the second PTG removed, the total volume of the ectomized tissue was calculated. Ectomized tissue median volume was 662 mm^3 [Q_1-Q_3: 367; 1571] in the study population.

2.5. Postoperative care

Laboratory examination in the postoperative period included the PTH and ionized serum calcium levels daily measurement on day1-3 after the surgery. To calculate the before/after surgery difference for PTH and ionized calcium levels, the minimum values were used. Active vitamin D analogues and calcium agents were prescribed in accordance with clinical recommendations [1] and were indicated based on ionized calcium level dynamics. Creatinine was also measured daily on day 1-3 postoperatively; the maximum value was used for calculations on day 1-2. An AKI was diagnosed based on serum creatinine level increase of more than 26.5 μmol/L within 48 hours (when applicable) or 1.5 times increase compared to baseline in accordance with KDIGO-2012 recommendations [201]. Fluids intake and excretion monitoring was carried out if

necessary, with a diuresis diary. Patients who were diagnosed with AKI, received conservative treatment according to the recommendations [201].

2.6. Statistical analysis.

To assess whether the quantitative variables were distributed normally the Shapiro-Wilk test was used. Normally distributed variables were described as mean ± standard deviation (M±SD). Variables with non-normal distribution were described using median (Me) and the first and the third quartiles (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 normally distributed samples of the quantitative data were compared using the Student's t-test or the Welch's t-test (in case of samples with unequal variances). For independent samples comparisons in case of non-normal distribution the Mann-Whitney U-test was used. Nominal data was compared using the Pearson's chi-squared ($\chi 2$) test. To assess the significance of the differences the Fisher's exact test was used for less than 5 observations in any of the 2 x 2 contingency table cell. A relative risk (RR) and an odds ratio (OR) with 95% CI calculated were used as quantitative measure of effect for relative parameters comparisons.

The Spearman's rank correlation coefficient – a nonparametric method, was used to assess a correlation of quantitative non-normally distributes variables. The correlation coefficient ρ, its 95%CI and p-value were calculated. The correlation coefficient ρ, its 95% CI and p-value were calculated. The correlation coefficient ρ was interpreted according to the Chaddock scale.

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 discriminatory ability. For this point a sensitivity and a specificity were calculated; OR was calculated as a measure of contingency. For all the estimates 95% CI were calculated.

Screening balance accuracy (SBA) was used to assess the informativeness of the selected cut-off point.

Multivariate analysis of risk factors for AKI 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 model is expressed mathematically as follows:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \ ... + \ b_n x_n \ ,$$

where P is the probability of the studied outcome, $x_1 ... \ x_n$ –risk factors values measured in nominal, ordinal or quantitative scale, $b_0 ... \ b_n$ – regression coefficients.

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 a model. The OR estimate (regression coefficients exponent), its 95%CI and p-value were provided.

For the model validation standardized residues were evaluated and a test for significant multicollinearity was performed using the variance inflation factor. The obtained model statistical significance was determined using the chi-squared test. The model goodness of fit (compliance with the actual data) was assessed using the Hosmer-Lemeshow test. TThe dependent variable explained variation was determined based on the Nagelkerke pseudo-R^2 value (R_N).

At the second stage of multifactorial analysis, we were faced with the task of predicting the risk of developing AKI based on the value of predictors. To do this, the most significant factors identified in the previous study stages were included in the model as predictors with their subsequent sequential removing from the complete model to simplify it taking into account the Wald's statistics. Then the model was again validated.

The ROC analysis of the model predicted values was performed for the most effective reverse patients classification (i.e. to assign them either in AKI high or low risk group). The predicted value of AKI probability providing the best discriminatory ability based on the Youden’s index was chosen as the cut-off point.

In order to establish approaches for AKI risk reduction in patients classified to the high-risk group, it was important to compare the predictors contribution to AKI probability. However, different ranges of the quantitative variables values did not allow to directly compare a contribution of predictor variability per unit to the AKI risk by analyzing obtained OR when using the predictors natively. To overcome this limitation, a procedure of predictor standardization was applied:

$$\text{Standardized predictor value} = \frac{X_i - \underline{X}}{SD},$$

where X_i is the observed predictor value, $\underline{X}$ is the mean predictor value, *SD* is the standard deviation.

Thus, the effect on AKI probability was estimated with different predictors expressed in the same units (i.e. the change in AKI probability per unit of predictor variability).

To assess the before and after surgery PTH level difference (ΔPTH) correlation with other quantitative variables, linear regression was used.

The statistical analysis and the results visualization were conducted in GraphPad Prism v.8.0.1 (GraphPad Software) and IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation). The two-sided significance level was applied. The p-value of <0.05 was considered statistically significant.

CHAPTER 3. POST PARATHYROIDECTOMY FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ACUTE KIDNEY INJURY PREVALENCE AND RISK FACTORS

Selective parathyroidectomy is a relatively minimally invasive short-term surgical intervention devoid of such traditional AKI risk factors for as controlled hypotension, use of cardiopulmonary bypass system, large doses of X-ray contrast agents. This allows reducing inpatient period after PTx in a specialized endocrine surgery hospital to 1-2 days, moreover outpatient surgery is practiced in some countries. At the same time, this also leads to low concern of postoperative AKI despite traditional risk factors for the complication exist initially. Thus, the first study objective was to analyze the post PTx AKI incidence, as well as to identify its risk factors.

3.1. Acute kidney injury prevalence

The prevalence of post PTx AKI is difficult to assess due to the lack of routine renal function monitoring in the postoperative period. High postoperative AKI incidence was found in this study in patients operated for PHPT comprising 36.6% of cases (106/290). In most AKI patients 93.39% (99/106) disease stage 1 was observed, AKI stage 2 was observed in 5.66% of patients (6/106), AKI stage 3 - in 1 of 106 patients (0.9%).

Women predominated among the operated patients comprising 93.8% (272/290), the proportion of men was 6.2% (18/290). Such gender distribution is natural and can be explained by the specific PHPT epidemiology as the disease affects mainly postmenopausal women. The median age in all patients was 59 years [Q_1-Q_3: 50; 67], in women - 59.5 [Q_1-Q_3: 51; 67], in men - 56.5 [Q_1-Q_3: 37,25; 60,75]. Thus, the age differences in men and women were close to the statistical significance borderline, nevertheless, were statistically significant, $p = 0.0381$.

The prevalence of AKI was 36.03% (98/272) in women and 44.44% (8/18) in men. There was no difference in AKI incidence by gender (RR=0.81 [95%CI 0.52; 1.49], OR=0.7 [95%CI 0.67; 1.82], p=0.64).

It is well known the AKI risk increases with age. This is due to the natural age-related GFR decrease, as well as a number of other interrelated reasons: unfavorable comorbidities, use of many concomitant medicines, reduced functional status in elderly patients, etc. In the study sample AKI was more common in patient group of older age (60 years or more consider as old age, according to WHO classification [203]): RR=1.4 [95%CI 1.04; 1.93], OR=1.72 [95%CI 1.06; 2.83], p=0.0265. Median age in patients with AKI was 62.5 years [Q_1-Q_3: 55; 69], without AKI - 58 years [Q_1-Q_3: 48; 66], p = 0.0053. (Figure 3.1). The ROC curve was obtained to assess correlation of age and AKI probability (Figure 3.19). The area below the age resulting ROC curve was 0.598 [95%CI 0.53; 0.67], p=0.0053. The age cut-off point (i.e. the point providing the highest sensitivity and specificity) was 56.5 years. With this age cut-off point, the sensitivity (Se) was 0.698 [95%CI 0.61; 0.78], the specificity (Sp) was 0.462 [95%CI 0.39; 0.53], the screening balanced accuracy (SBA) was 0.58, p=0,0075. Thus, the patients of 57 full years of age and older have increased AKI risk: RR=1.56 [95%CI 1.1; 2.2], OR=1.99 [95%CI 1.2; 3.2].

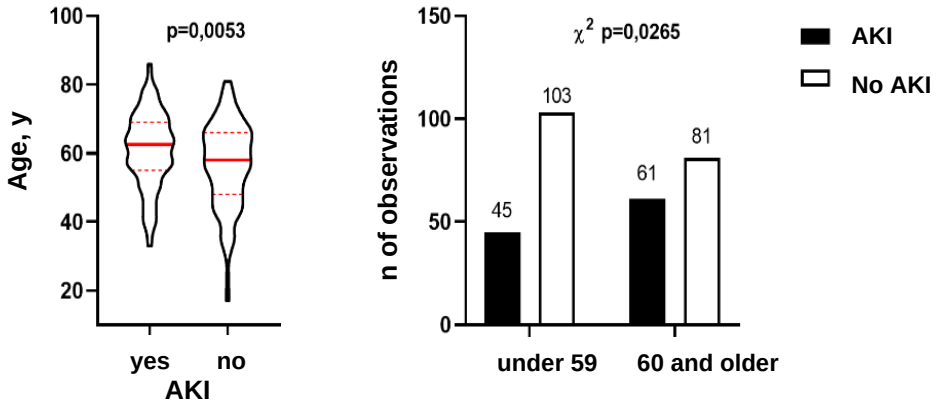

Figure 3.1. Left: age comparison in the patients groups (AKI or no AKI) with the Mann-Whitney test. The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable's distribution. Right: AKI prevalence in different age groups.

No statistically significant association between AKI severity and age group was observed: AKI stage 1 was observed in 88.89% of cases (40/45) in patients group of under 60 years old, AKI stage 2 and 3 - in 11.11% (5/45); AKI stage 1 was observed in 96.72%

(59/61) in patients group of 60 or more years old, and AKI stage 2 and 3 AKI in 3.28% (2/61) of these patients (RR = 0.9 [95%CI 0.79; 1.02], OR=0.27 [95%CI 0.053; 1.39], p=0.132).

In most cases, AKI proceeded without oliguria development - 90.6% of cases (96/106), the oliguric form occurred in 9.4% of cases (10/106).

In women, the non-oliguric AKI form was observed in 91.8% of cases (90/98), the oliguric form - in 8.2% of cases (8/98); in men, the non-oliguric form incidence was 75% (6/8), the oliguric form incidence - 25% (2/8). There was no statistical significance of AKI (oliguric/non-oliguric form) and gender correlation - RR=0.33 [95%CI 0.1; 1.3], OR=0.27 [95%CI 0.05; 1.5], p=0.165.

No statistically significant correlation was determined for the AKI form and age: the non-oliguric AKI from incidence was 88.89% (40/45) in patients group of under 60 years old, the oliguric AKI form - 11.11% (5/45); the non-oliguric and oliguric AKI from incidences in patients group of 60 or more years old were 91.8% (56/61) and 8.2% (5/61), respectively (RR = 1.36 [95%CI 0.44; 4.1], OR=1.4 [95%CI 0.42; 4.7], p=0.7).

In most cases AKI stage 1 was not accompanied by diuresis decrease: oliguria was observed in 5% (5/99) of patients in this group, diuresis remained intact in 95% of patients (94/99). Naturally, oliguria was more common in patients with more severe AKI (stage 2 and 3) and observed in 5 of 7 (71.4%) cases, while intact diuresis occurred in 2 of 7 (28.6%) patients in this group. The risk of oliguria in case of AKI progression to stage 2-3 was significantly higher: RR = 14.1 [95%CI 5.07; 35.5], OR=47 [95%CI 6.4; 252.3], p<0.0001. (Figure 3.2)

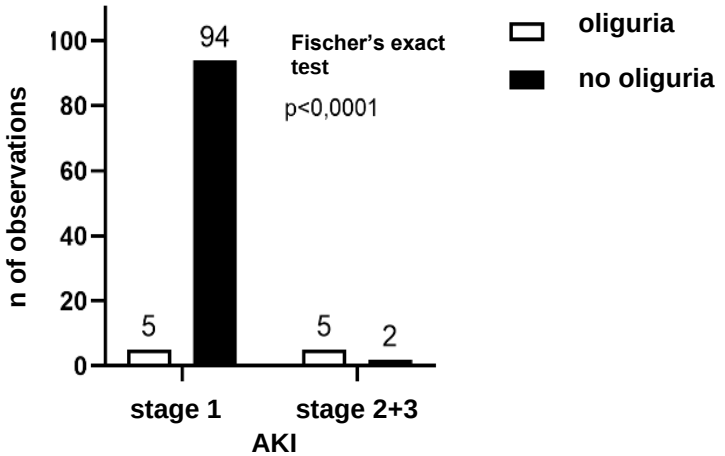

Figure 3.2. Frequency of oliguria in different AKI stages.

Only the patients undergone the surgery at the beginning of the week (Monday to Wednesday) were included in the inpatient period duration analysis - the hospitalization duration was mainly caused by paramedical reasons in other cases. The median duration of postoperative period in patients with AKI and without AKI was 1 day [Q_1-Q_3: 1; 2, 1 to 8] and 1 day [Q_1-Q_3: 1; 1, 1 to 7], respectively, $p<0.0001$. Thus, despite the majority of patients in both groups were discharged a day after the surgery, the number of the inpatient days was statistically significantly higher in AKI patients.

3.2. Acute kidney injury risk factors

The risk factors assessed can be divided into: 1) specific factors directly related to PHPT and surgery (according to this study); 2) factors related to the initial kidney status; 3) premorbid factors.

3.2.1. Premorbid factors

The median body mass index (BMI) of patients with AKI was slightly higher (28.25 kg/m^2 [Q_1-Q_3: 25; 33], 17.7 to 53) compared to patients without AKI (27.3 kg/m^2 [Q1-Q_3: 24.2; 30.1], 16.3 to 43.8), p = 0.0336 (Figure 3.3). Although the differences were formally statistically significant, the clinical significance of this correlation is not obvious: the median difference was only 1.4 kg/m^2 [95%CI 0.1; 2.7]. The ROC curve was obtained to assess correlation of BMI and AKI probability (Figure 3.19). The area under the obtained BMI ROC curve was 0.575 [95%CI 0.51; 0.64], p=0.0336. The BMI cut-off point was 27.8 kg/m^2.With the selected cut-off point, BMI Se was 0.546 [95%CI 0.47; 0.62], Sp was 0.604 [95%CI 0.51; 0.69], SBA was 0.575, p = 0.0138. The patients with BMI greater than 27.8 kg/m^2 have the higher AKI risk: RR=1.28 [95%CI 1.05; 1.5], OR=1.84 [95%CI 1.1; 2.9].

No statistically significant association of AKI incidence and BMI groups (according to the WHO classification [203]: BMI up to 24.9 kg/m^2 – normal weight, from 25 to 29.9 kg/m^2 - overweight, above 30 kg/m^2 - obesity) was observed (p = 0.2558). The

proportion of obese patients among the patients with AKI was slightly higher compared to those without AKI, 38.7% (41/106) vs. 30.1% (55/183) of cases, respectively, however the obesity itself had no statistically significant impact to the AKI risk (RR=1.16 [95%CI 0.96; 1.43], OR=1.47 [95%CI 0.89; 2.4], p=0.1336).

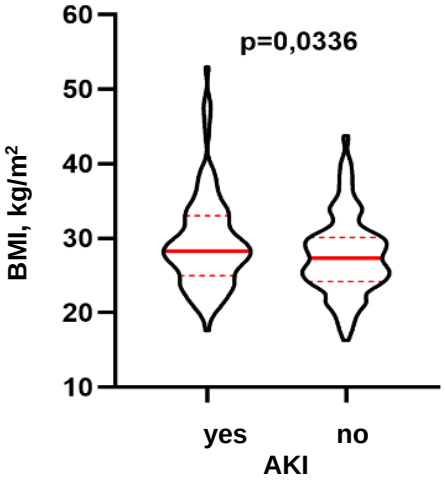

Figure 3.3. BMI comparison in the patients' groups with and without AKI (Mann-Whitney test). The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable's distribution.

Comorbidities severity expressed in CIRS scores statistically significantly impact the AKI risk: the median score in groups with and without AKI were 8 points [Q_1-Q3: 6; 9, from 2 to 15] and 7 points [Q_1-Q_3: 5; 8, from 2 to 14], respectively, p=0.0028 (Figure 3.4). The observed differences prompted a more detail examination of individual comorbidity contribution to the AKI risk.

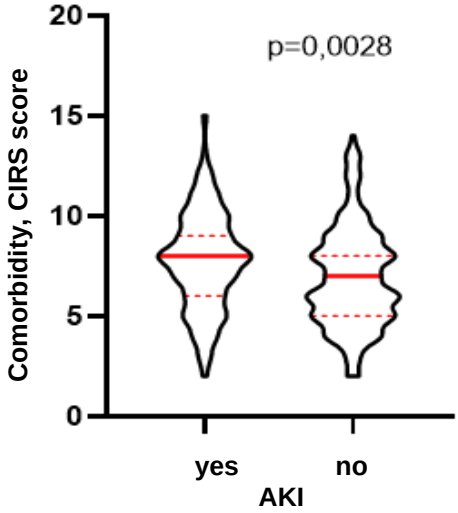

Figure 3.4. Comorbidity comparison, assessed in CIRS score, in patients groups with or without AKI (Mann-Whitney test). The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable's distribution.

Arterial hypertension was observed in 77.4% (82 of 106) of patients with AKI and in 64.1% (118 of 184) of patients without AKI - Figure 3.5. Hypertension anamnesis significantly increased the AKI risk: RR = 1.54 [95%CI 1.07; 2.28], OR = 1.91 [95%CI 1.1; 3.3], p = 0.019. More than half of all patients with AH (66%, 132 of 200) was using ACEi and ARB for blood pressure control. The use of ACEi/ARB increased the AKI risk: RR=1.54 [95%CI 1.14; 2.1], OR=1.98 [95%CI 1.2; 3.2], p=0.0053. However, a more detailed analysis of AKI association with ACEi/ARB intake in a subgroup of patients with hypertension showed no statistical significance for the therapy taken impact on the AKI risk: RR =1.2 [95%CI 0.94; 1.5], OR=1.58 [95%CI 0.86; 2.9], p=0.14.

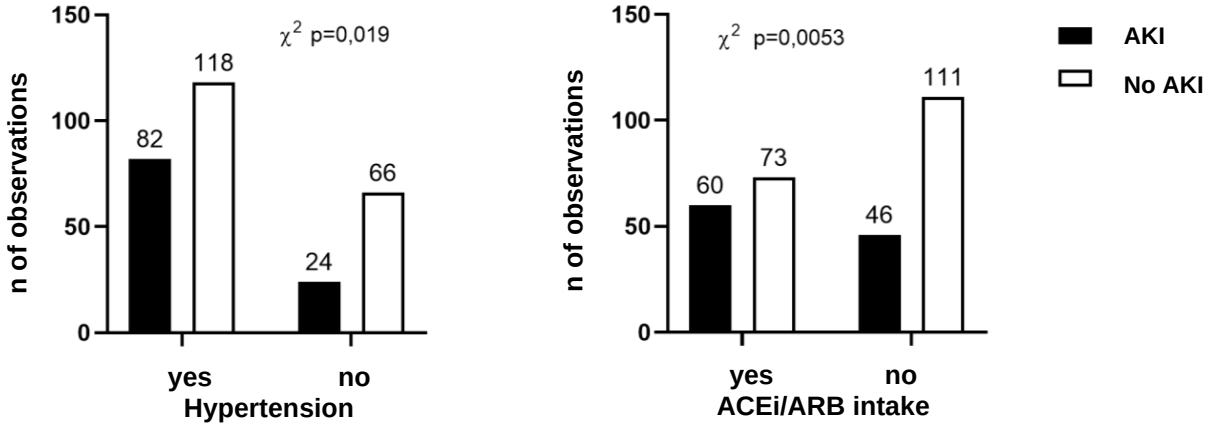

Figure 3.5. The incidence of AKI depending on concomitant hypertension in patients (left), on concomitant ACEi/ARB intake (right).

No statistically significant association was observed for the AKI risk and concomitant calcium channel blockers (p = 0.1616), beta-blockers (p = 0.1229), statins (p = 0.2915), antiplatelet medications (p = 0.2614) and metformin (p = 0.3317) intake. The proportion of patients taking diuretics was slightly higher among patients with AKI compared to those without AKI: 26.4% (28/106) vs. 17.4% (32/184), however, no

statistical significance was shown (RR=1.38 [95%CI 0.98; 1.87], OR=1.7 [95%CI 0.96; 2.99], p=0.0677).

Diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD) in patients increased the AKI risk with no statistical significance: RR = 1.17 [95%CI 0.72; 1.73], OR = 1.29 [95%CI 0.62; 2.7], p = 0.51 for each of the diseases. In addition, no association of pre-existing CKD and the AKI risk was identified, p = 0.7318.

Anemia, a known risk factor, slightly increased the AKI risk in the study population: RR=1.6 [95%CI 1.05; 2.2], OR=2.36 [95%CI 1.1; 5.3], p=0.0313 – Figure 3.6. Despite this, hemoglobin the patient groups with and without AKI differed slightly: 135 g/L [Q1-Q_3: 127; 146] vs 138 g/L [Q_1-Q3: 131; 146] respectively, p = 0.065. The median difference was 3 g/L [95%CI 0; 6].

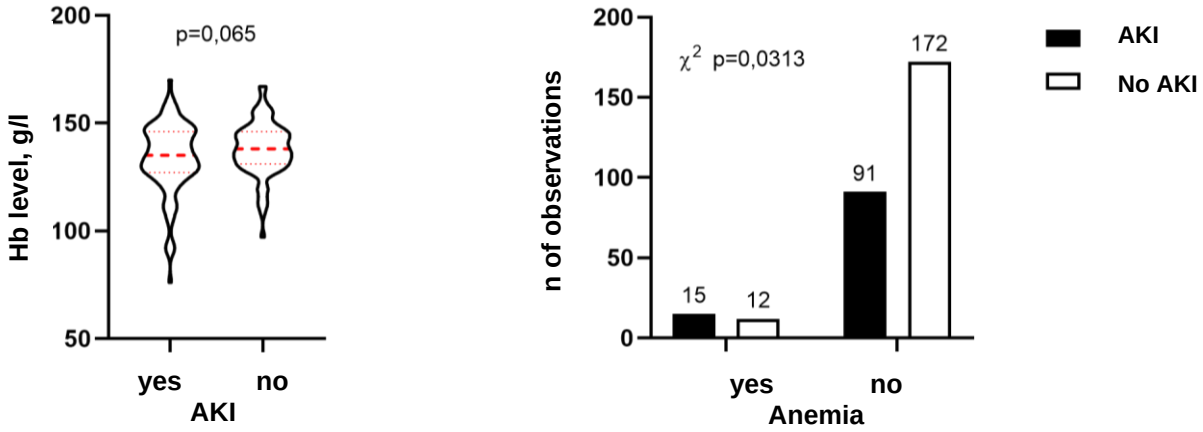

Figure 3.6. Left: hemoglobin levels in patient groups with and without AKI (the Mann-Whitney test). The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable distribution. Right: AKI incidence in patient groups depending on concomitant anemia.

Another well-known risk factor for renal function impairment is use of X-ray contrast agents. For the purpose of topical diagnosis contrasted neck CT was performed on the day of or the day before surgery in some patients (48 of 290, 16.6%) enrolled in the study. Contrast agent volume used was the same 100 mL in all cases. The use of contrast agents did not statistically significantly affect the AKI risk: RR=1.3 [95%CI 0.85; 2.14], OR=1.49 [95%CI 0.77; 2.9], p=0.245.

3.2.2. Initial kidney status related factors

One of the most significant AKI risk factors in the general population is pre-existing CKD, thus to assess the disease prevalence in the study sample was of particular interest. It should be noted CKD stage 1 and 2 is rarely diagnosed in general therapeutic practice but rather is in the scope of specialized nephrology centers, and is mainly applied to the patients with a morphologically confirmed chronic glomerulonephritis without renal function impairment, as an isolated form or as a systemic pathology. Patients with PHPT are routinely managed by an endocrinologist and, if necessary, a physician, and CKD diagnosis is most often established in them based on persistent GFR decrease of less than 60 mL/min/1.73 m^2 - i.e., CKD stage C3 and above. In the study population, 19 of 106 patients with AKI (17.9%) and in 22 of 184 patients without AKI (12%) was aggravated with pre-existent CKD.

The risk of AKI did not differ in patients with and without baseline CKD: RR=1.33 [95%CI 0.88; 1.86], OR=1.6 [95%CI 0.82; 3.04], p=0.1601. There was also no statistically significant association of AKI risk and pre-existing CKD (p=0.451).

The median eGFR in patient groups with and without AKI was 84.45 mL/min/1.73 m^2 [Q_1-Q_3: 65,5; 96.6] and 76.6 mL/min/1.73 m^2 [Q_1-Q3: 64.9; 90.6] respectively, p = 0.118. The ROC curve was obtained to assess eGFR impact on AKI probability (Figure 3.19). The area under the obtained eGFR ROC curve was 0.555 [95%CI 0.48; 0.63], p=0.1179.

For a more detailed analysis of baseline eGFR and AKI association, the patients were divided into subgroups depending on the eGFR: of more than 60 mL/min/1.73 m^2 group and of less than 60 mL/min/1.73 m^2 group. No statistically significant difference was shown for AKI incidence in patient groups of different baseline eGFR (p =0.4656) - Figure 3.7. Thus, patients with both preserved and reduced eGFR are at equal risk of postoperative AKI.

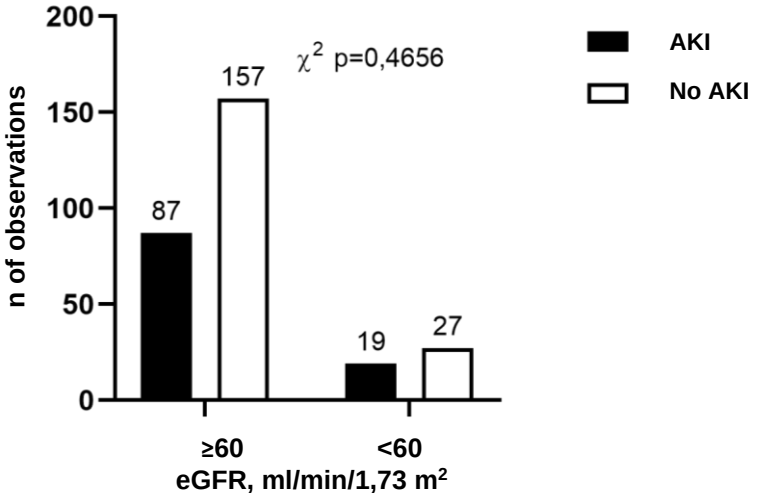

Figure 3.7. AKI incidence in patient groups of different baseline eGFR.

Proteinuria is a reliable marker of pre-existing renal injury and its extent. Preoperative urinalysis results were available in 239 of 290 patients in the study population. Proteinuria was observed significantly more often in patients with AKI compared to patients without AKI: 17% (15/88) vs 5.3% (8/151) respectively – Figure 3.8. The risk of AKI was significantly higher in patients with protein in the urine: RR = 1.9 [95% CI 1.19; 3.54], OR=3.67 [95%CI 1.5; 8.73], p=0.0061. Only 5 of 23 (21.7%) patients with proteinuria had eGFR of less than 60 mL/min/1.73m^2.

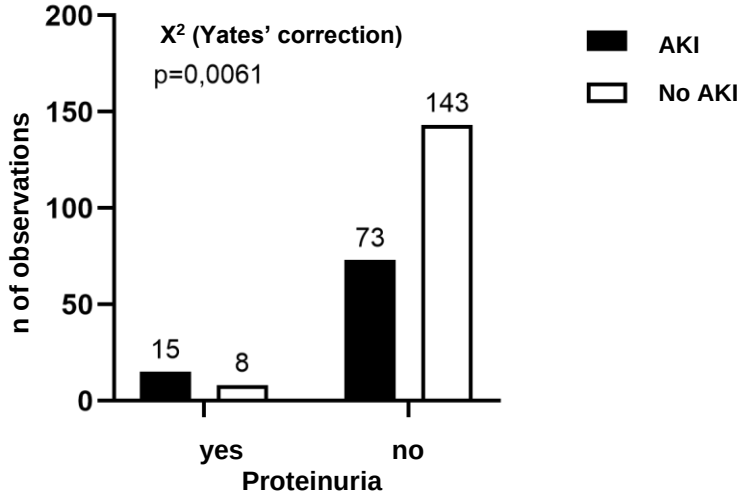

Figure 3.8. AKI incidence depending on concomitant proteinuria.

One of the important AKI risk factors for is intraoperative hypotension. Since hemodynamics is most variable during the patient's mechanical ventilation,

intraoperative blood pressure dynamics analysis was reasonably limited by this time period. The median ventilation duration was 45 minutes [Q1-Q_3: 35; 60]. The incidence of IOH, defined as the average blood pressure of less than 65 mm Hg, was small, which is due to the minimally invasive surgery performed and the relatively short intervention duration. In the AKI patient group IOH was observed in 5.7% (6/106) of cases, in patients without AKI - in 4.9% (9/184) of cases; observed IOH did not affect AKI risk (RR = 1.1 [95%CI 0.5; 1.8], OR = 1.17 [95%CI 0.4; 3.2], p =0.79). The duration of hypotension was also small - the median time was 10 minutes [Q_1-Q_3: 10; 15]. No statistically significant difference was observed for the minimal MBP in the AKI patient group compared to those without AKI: 72 mm Hg [Q_1-Q_3: 68; 78] vs 73 mm Hg [Q_1-Q_3: 70; 78], p = 0.33. The intervention duration was comparable in AKI patient group and no AKI patient group (30 min [Q_1-Q_3: 20; 45] vs 25 min [Q_1-Q_3: 20; 35], p = 0.409).

3.2.3. PHPT related factors

From the analysis of AKI risk and pre-operative PTH level association the median PTH concentration in AKI patients was found to be significantly higher compared to that of the patients without AKI: 17.75 pmol/L [Q_1-Q_3: 12; 24.2] vs 13.8 pmol/L [Q_1-Q_3: 10.2; 19.6] respectively, p = 0.0004 (Figure 3.9). The ROC curve was obtained to assess pre-operative PTH level impact on AKI probability- Figure 3.20. The area under the obtained PTH level ROC curve was 0.625 [95%CI 0.56; 0.69], p = 0.0004. The PTH level cut-off point was 16.95 pmol/L. With the selected cut-off point, the Se was 0.679 [95% CI 0.61; 0.74], the Sp - 0.557 [95%CI 0.46; 0.65], SBA was 0.618, p<0.0001. Patients with baseline PTH levels greater than 16.95 pmol/L have a higher risk of AKI: RR=1.45 [95%CI 1.2; 1.8], OR=2.66 [95%CI 1.62; 4.3].

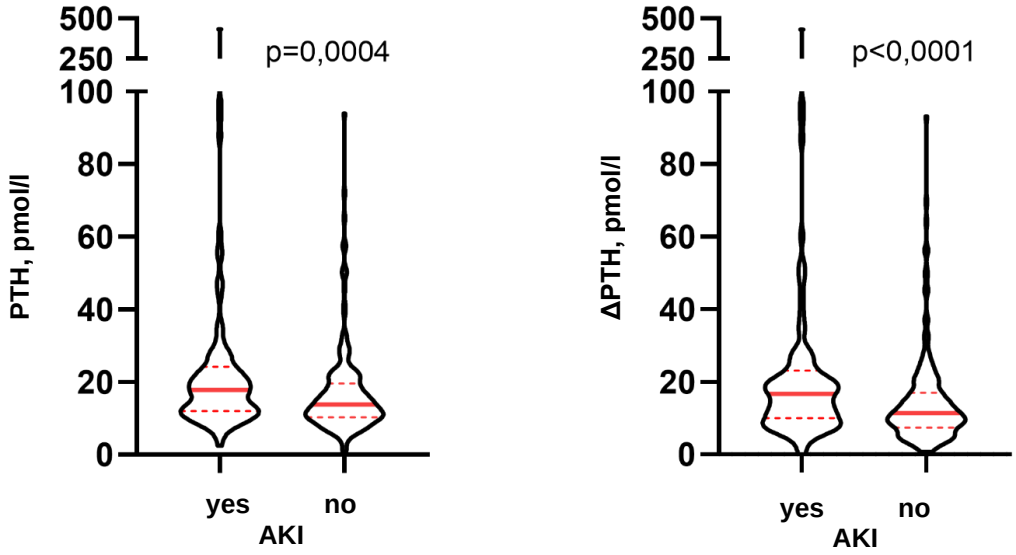

Figure 3.9. Pre-operative PTH level (left) and before/after surgery PTH level difference (right) in patient groups with and without AKI (the Mann-Whitney test). The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable distribution.

High PTH levels were naturally observed in patients with removed PTG of a large volume (ρ=0.353 [95%CI 0.25; 0.45], p<0.0001), as well as with adenoma of a high weight (ρ=0.505 [95%CI 0.37; 0.62], p<0.0001) and of greater maximum linear size (ρ=0.353 [95%CI 0.24; 0.45], p<0.0001). All these parameters of the disease severity and duration, are closely related: statistically significant direct high correlations were established in the study for removed PTG volume and weight (ρ=0.866 [95%CI 0.82; 0.9], p<0.0001), volume and maximum linear size (ρ=0.896 [95%CI 0.87; 0.92], p<0.0001) and weight and maximum linear size (ρ = 0.855 [95%CI 0.8; 0.9], p<0,0001). (Figure 3.10)

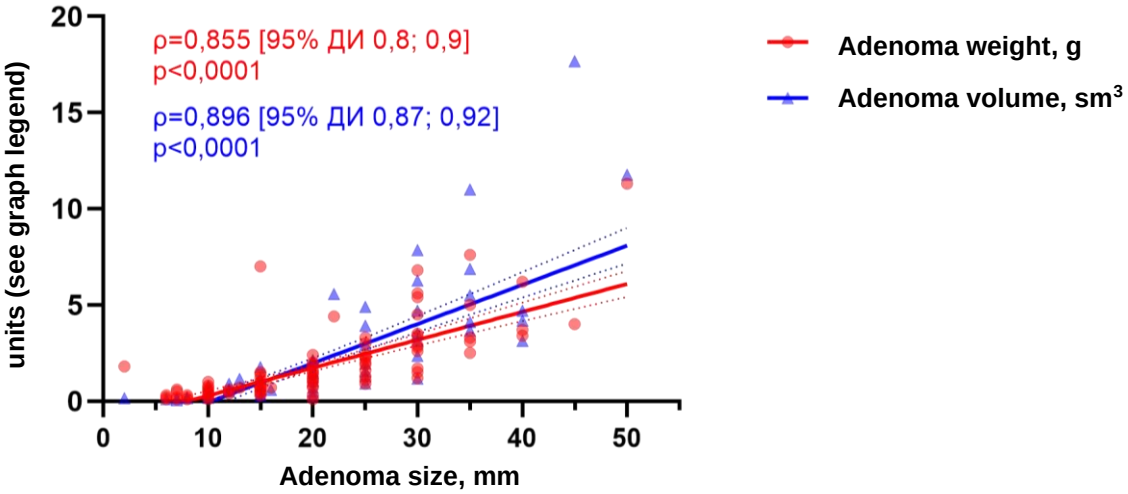

Figure 3.10. Parathyroid adenoma size, weight and volume correlations with Spearman's test. Linear correlation estimation is given, the points indicate 95%CI.

Adenoma maximum size is of the greatest interest for the routine practice, since it cannot be easily detected by ultrasonography or CT. In AKI patients, the median parathyroid adenoma maximum size was greater than that of the patients without AKI: 20 mm [Q_1-Q_3: 10; 25] vs 15 mm [Q_1-Q_3: 10; 20] respectively, p= 0.0184 (Figure 3.11). The ROC curve was obtained to assess the parathyroid adenoma maximum size impact on the AKI probability - Figure 3.20. The area under the obtained parathyroid size ROC curve was 0.582 [95%CI 0.51; 0.65], p = 0.02. The adenoma maximum size cut-off point was 16.5 mm. With the selected cut-off the Se was 0.628 [95% CI 0.56; 0.7], the Sp – 0.547 [95%CI 0.45; 0.64], SBA – 0.588, p=0.0037. With an initial adenoma size of greater than 16.5 mm, the risk of AKI increased: RR=1.31 [95%CI 1.09; 1.59], OR=2.04 [95%CI 1.26; 2.6].

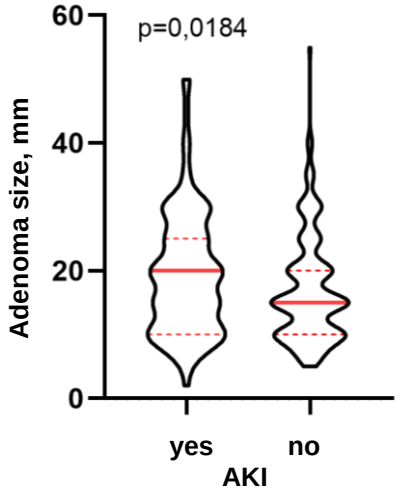

Figure 3.11. Parathyroid adenoma maximum linear size in patient groups (with and without AKI) comparison with the Mann-Whitney test. The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable distribution.

PTx resulted in a PTH levels decrease on day 1 post-surgery from 14.8 pmol/L [Q_1-Q_3: 10.7; 21.5] to 1.7 pmol/L [Q_1-Q_3: 0.9; 3.3], $p<0.0001$ - Figure 3.12. Preoperative PTH level and the decrease extent (ΔPTH) correlated strongly: $\rho=0.96$ [95%CI 0.95; 0.97], $p<0.0001$. High values of the before/after surgery PTH level difference were associated with the risk of AKI: median ΔPTH in patients with AKI was 16.7 pmol/L [Q_1-Q3: 10; 23] vs 11.35 pmol/L [Q_1-Q3: 7.4; 17] in patients without AKI, $p<0.0001$ (Figure 3.9). The ROC curve was obtained to assess ΔPTH impact on the AKI probability - Figure 3.20. The area under the obtained ΔPTH ROC curve was 0.64 [95%CI 0.57; 0, 71], $p<0.0001$. The ΔPTH cut-off point was 15.55 pmol/L. With the selected cut-off point, the Se was 0.712 [95%CI 0.64; 0.77], the Sp was 0.528 [95%CI 0.43; 0.62], SBA was 0.62, $p<0.0001$. Patients with ΔPTH greater than 15.55 pmol/L had a higher risk of AKI: RR=1.49 [95%CI 1.22; 1.86], OR=2.77 [95%CI 1.67; 4.53].

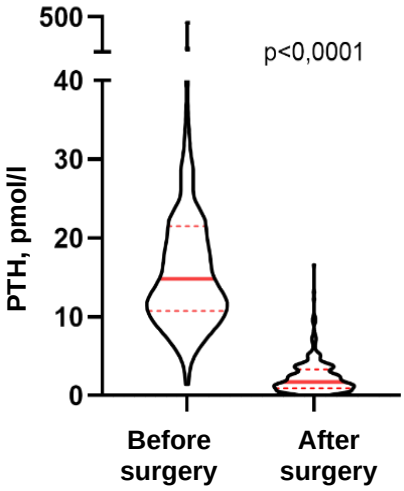

Figure 3.12. Post-PTx PTH level dynamics with the Wilcoxon test. The medians, the first and third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable distribution.

Patients with high PTH levels had higher preoperative levels of both total (ρ=0.509 [95%CI 0.36; 0.63], p<0.0001) and ionized calcium (ρ=0.432 [95%CI 0.33; 0.52], p<0.0001) - Figure 3.13. With this, the total calcium level was closely correlated with pre-PTx PTH level compared to ionized calcium level, – p=0.0134.

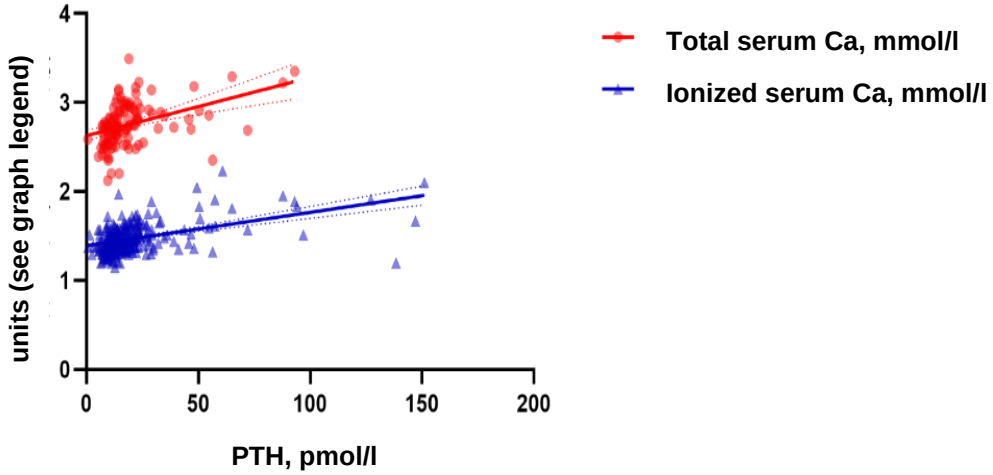

Figure 3.13. Preoperative total and ionized calcium level correlations with PTH level with Spearman's test. The linear relationship estimation is provided, the points indicate 95% CI.

The mean total serum calcium level pre-operatively was slightly higher in AKI patient group: 2.83±0.29 mmol/L vs 2.71±0.22 mmol/L in the group of patients without

AKI, the difference was statistically significant (p = 0.0158) - Figure 3.14. The mean difference was 0.113 mmol/L [95%CI 0.02; 0.2]. The ROC curve was obtained to assess the total calcium level impact on the AKI probability - Figure 3.20. The area under the obtained total calcium level ROC curve was 0.616 [95%CI 0.51; 0.72], p=0.0292. Total calcium level cut-off point was 2.83 pmol/L. With the selected cut-off point, the Se was 0.754 [95%CI 0.64; 0.84], the Sp was 0.481 [95%CI 0.35; 0.61], SBA was 0.618, p=0.0073. With a preoperative total calcium level of greater than 2.83 mmol/L, the risk of AKI increased: RR=1.63 [95%CI 1.13; 2.5], OR=2.83 [95%CI 1.33; 5.9].

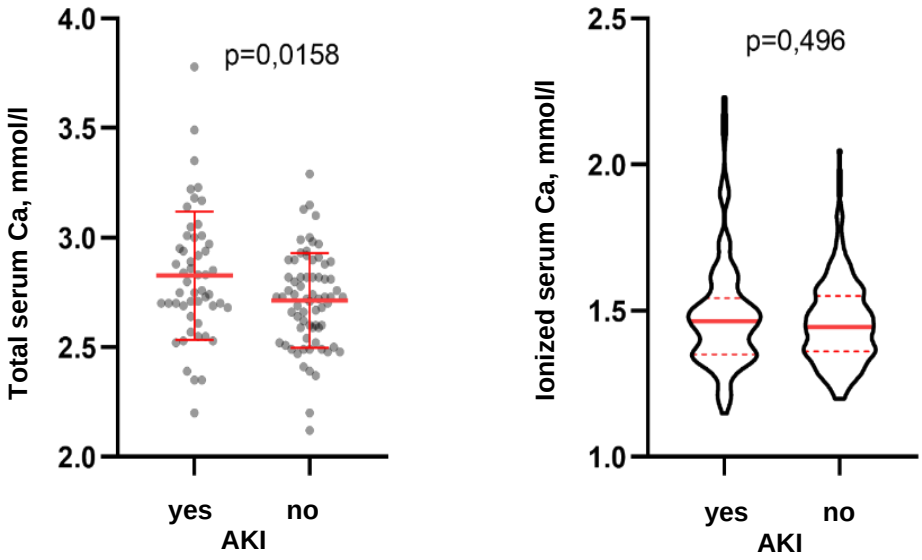

Figure 3.14. Left: total calcium levels in patient groups (with and without AKI) comparison with the Student's t-test. The distribution, means, means standard deviations are given. Right: ionized calcium levels in patient groups (with and without AKI) comparison with the Mann-Whitney test. The distribution, medians, and interquartile ranges are given.

Statistically significant difference was demonstrated for AKI incidence in the patient groups with different preoperative total serum calcium levels according to the National Recommendations for PHPT Diagnosis and Treatment of PHPT [1] (mild hypercalcemia - total calcium level of less than 3.0 mmol/L, moderate/severe hypercalcemia - 3.0 mmol/L or more). The total proportion of patients with moderate to severe hypercalcemia was higher among patients with AKI compared to those without

AKI: 25% (13/52) vs 7.25% (7/69), respectively. Moderate/severe hypercalcemia had a statistically significant impact on the AKI risk: RR=1.91 [95%CI 1.22; 2.69], OR=4.28 [95%CI 1.39; 11.38], p=0.0092 - Figure 3.15.

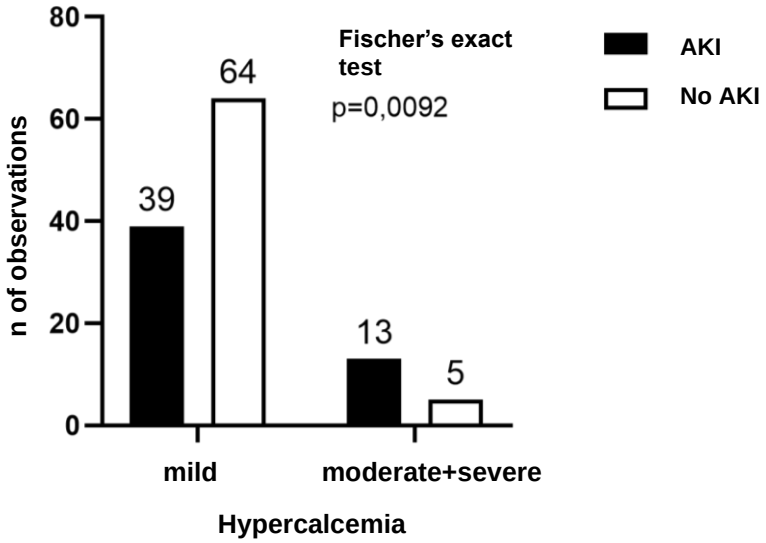

Figure 3.15. AKI incidence in patient groups with different preoperative total serum calcium levels.

No statistically significant difference was demonstrated in the median ionized calcium levels of AKI patients compared to those without AKI (1.47 mmol/L [Q_1-Q_3: 1.35; 1.54] vs 1.45 mmol/L [Q_1-Q_3: 1.36; 1.55] respectively, p=0.496) - Figure 3.14.

PTx led to ionized blood calcium level decrease on day 1 from 1.45 mmol/L [Q1-Q_3: 1.35; 1.55, from 1.15 to 2.23] to 1.23 mmol/L [Q_1-Q_3: 1.16; 1.31, from 0.88 to 1.86], p<0.0001. However, no statistically significant association was demonstrated for ionized calcium decrease extent impact on the AKI probability (p = 0.3706). – Figure 3.16

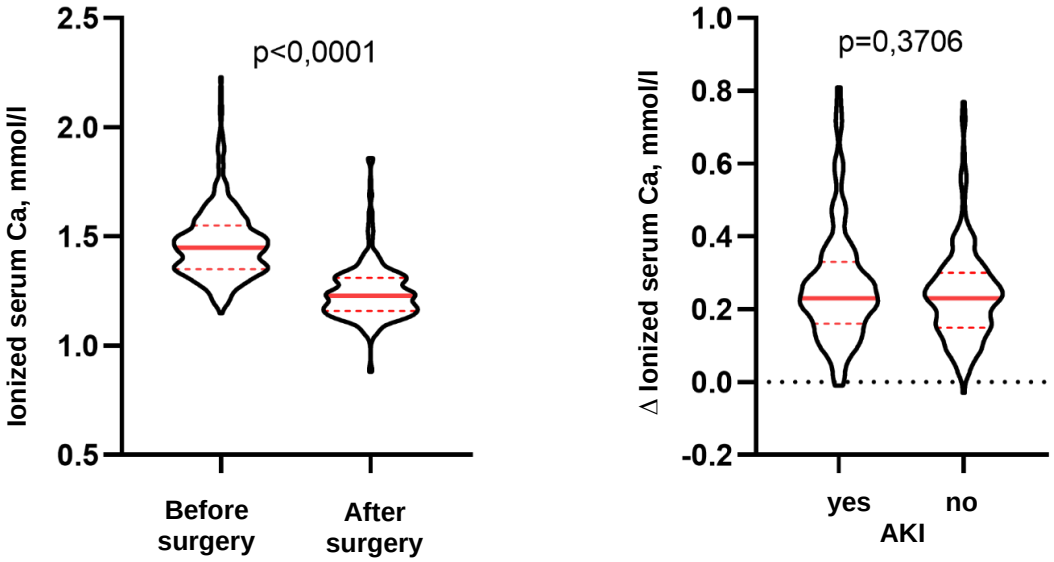

Figure 3.16. Left: post-PTx Ca^{2+} level dynamics (Wilcoxon test). The medians, the first and the third quartiles are given, the shape of the figures reflects the variable distribution. Right: before/after PTx Ca^{2+} level difference in patient groups with and without AKI (Mann-Whitney test). The distributions, medians, and interquartile ranges are given.

Long-lasting PHPT leads to target organs damage, the main of which are kidneys, skeleton, gastrointestinal tract. Bone and/or visceral disease manifestations are the absolute indications for surgical treatment. In this regard, the most common organ damages incidence associated with PHPT was analyzed in the study, as well as their relationship with the key laboratory parameters and the impact on the AKI risk.

Kidneys are one of the main target organs in PHPT: elevated PTH levels lead to hypercalciuria and nephrolithiasis in patients. The kidney stones were naturally observed in more than half of patients (56.9%, 165 out of 290) in the study population. Patients with higher PTH levels experienced urolithiasis: the median PTH levels in patient groups with and without AKI were 15.5 pmol/L [Q_1-Q_3: 11.5; 21.95] and 13.8 pmol/L [Q_1-Q_3: 9.8; 19.3] respectively, p=0.0308. The PTH level median difference was 1.9 pmol/L [95%CI 0.2; 3.6]. At the same time, no association of urolithiasis with total and ionized calcium levels was noted (p=0.97, p=0.1138 respectively). Nephrolithiasis was observed in 65 patients with AKI (61.3%) and 100 patients without AKI (54.4%). However, the

urolithiasis anamnesis did not statistically significantly affect the AKI risk: RR=0.83 [95%CI 0.6; 1.1], OR=0.75 [95%CI 0.47; 1.2], p=0.248 (Figure 3.17).

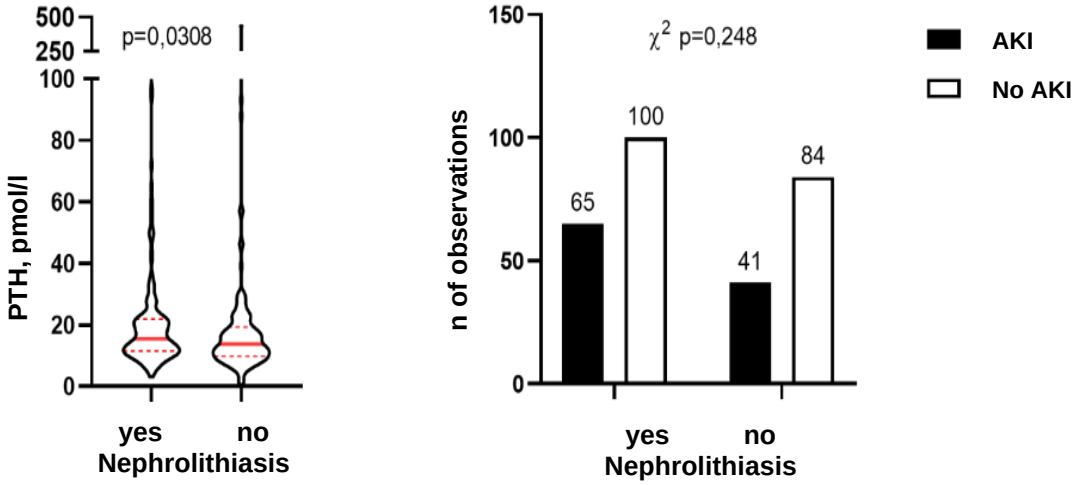

Figure 3.17. Left: Preoperative PTH levels in patient groups (with and without urolithiasis) comparison with the Mann-Whitney test. The distributions, medians and interquartile ranges are given. Right: AKI incidence in patient groups with and without urolithiasis.

Osteopenia, which reflects the severity of skeletal involvement and is defined as BMD of less than -1 SD according to the T-score in any of the three skeleton parts (radius, femur or spine), occurred in 87.3% (178/204) of patients in the study population. Osteopenia did not statistically significantly affect the AKI risk: RR=1.06 [95%CI 0.62; 1.62], OR=1.1 [95%CI 0.5; 2.5], p=0.81. The median PTH levels in the osteopenia patient group were slightly higher than that of the patients without osteopenia: 15.65 pmol/L [Q_1-Q_3: 11.48; 22.63] vs 13.4 pmol/L [Q_1-Q_3: 9.5; 18.68], however the difference did not reach the level of statistical significance (p=0.0914). Analyzing the relationship of osteopenia with the values of before surgery, no statistically significant associations were obtained for preoperative total and ionized calcium levels and osteopenia (p = 0.1983, p = 0.6436).

One of the characteristic symptoms of bone disorders in PHPT are low-energy fractures. In the study, 19.3% (56/290) of patients had a history of fractures. The median BMD in patient group with fractures anamnesis differed statistically significantly from

that of the patients without fractures: -2.9 SD [Q_1-Q_3: -3.6; -2.1] vs -2.5 SD [Q_1-Q_3: -3; -1.3], p = 0.031 - Figure 3.18. The BMD median difference in the groups was 0.7 SD [95%CI 0.1; 1.5]. The fractures anamnesis did not statistically significantly affect the AKI risk (p = 0.2754).

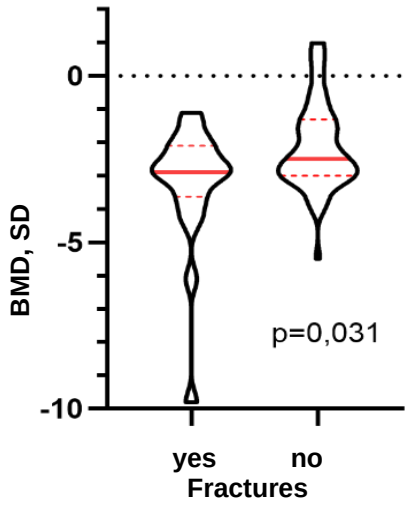

Figure 3.18. BMD in patient groups with and without low-energy fractures comparison with the Mann-Whitney test. The distributions, medians and interquartile ranges are given.

No statistically significant differences were shown for PTH, total and ionized calcium levels and fractures (p = 0.7027, p = 0.1386, p = 0.0562, respectively).

Gastrointestinal disorders are also described among the PHPT-associated diseases - GD, peptic ulcer of the stomach and duodenum. Cholelithiasis occurred in 27.2% (79/290) of patients in the study, gastrointestinal mucosa ulcers - in 9.7% (28/289) of patients. No statistically significant differences were shown of both diseases with the key laboratory parameters, as well as with the AKI risk (p = 0.1817 for cholelithiasis, p=0.7632 for peptic ulcers).

Summarizing the above, none of the diseases or conditions associated with the long-lasting PHPT was an independent predictor of postoperative AKI. Moreover, no statistically significant differences were identified for AKI of the specific phenotype (manifest, mild, normocalciemic) (p = 0.3099). Thus, it can be concluded that all PHPT patients are at equal risk of AKI, regardless of the disease clinical manifestations severity.

3.3. Chapter resume

The univariate analysis showed that statistically significant risk factors for AKI after PHPT are: comorbidity, age, BMI, arterial hypertension and anemia anamnesis, proteinuria, preoperative PTH level and high before/after surgery PTH level difference, parathyroid adenoma linear size, preoperative total serum calcium level, but not the baseline eGFR.

Despite the fact that AUC-ROC for a number of quantitative variables was statistically significant, its value did not exceed 0.64 - Figures 3.19, 3.20. At the same time, the maximum values were shown for PTH level (AUC-ROC 0.625), ΔPTH (0.64) and total serum calcium level (0.616), which provided the Se and the Sp of 0.679 and 0, 557, 0.712 and 0.528, 0.754 and 0.481, respectively. In addition, many of the factors was shown to be inextricably linked. The current requirement for patient stratification determines the need for a prognostic scale development for the assessment of postoperative AKI risk after PTx for PHPT.

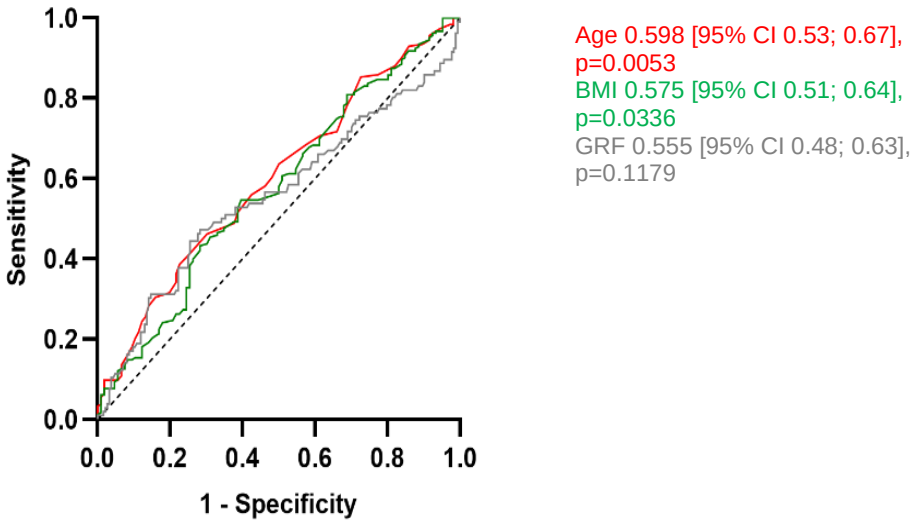

Figure 3.19. ROC curves for quantitative variables – potential premorbid AKI risk factors.

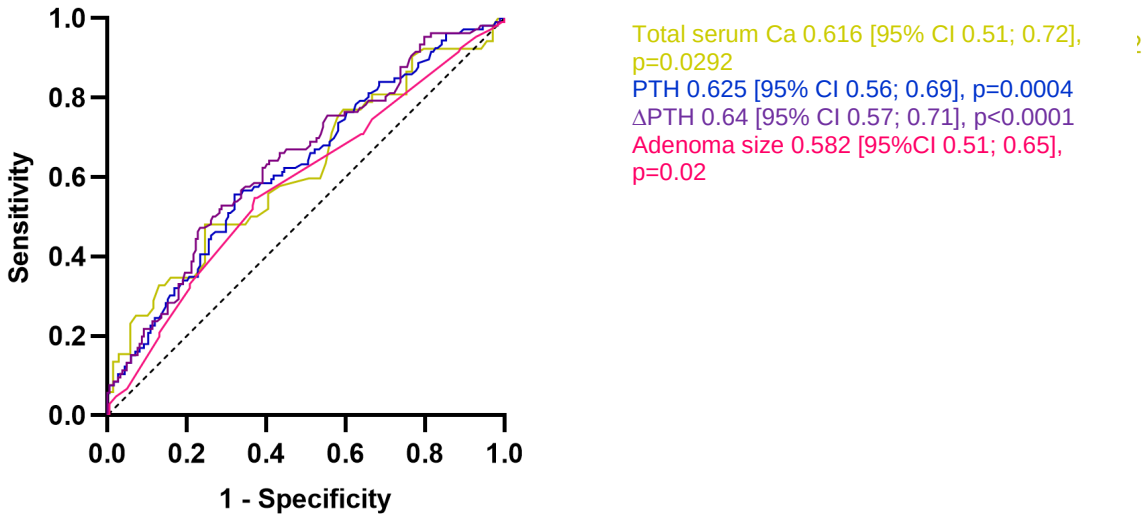

Figure 3.20. ROC curves for quantitative variables – PHPT-associated AKI risk factors.

CHAPTER 4. MULTIVARIATE ANALYSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY RISK FACTORS AND RISK PREDICTION

The main purpose of this study was the post-PTx AKI risk reduction in patients with PHPT. This could be achieved with a detailed analysis of the factors contributing to AKI. The univariate analysis of such factors is described in Chapter 3. As the result the statistically significant risk factors were identified: age ($p = 0.0053$), BMI ($p = 0.0336$), comorbidities severity ($p = 0.0028$), arterial hypertension ($p = 0.019$) and anemia ($p = 0.0313$) anamnesis, proteinuria ($p = 0.0061$), preoperative PTH level ($p = 0.0004$) and high before/after surgery PTH level difference ($p<0.0001$), parathyroid adenoma linear size ($p = 0.0184$), preoperative total serum calcium level ($p = 0.0158$). However, it must be considered the various factors are related with a complex network of causal relationships to each other, as well as to the study outcome of interest – AKI. Each patient with PHPT indicated for PTx is inevitably a subject to the combined exposure of a number of risk factors. To identify the most important of these taking into account other associated factors a multivariate analysis was used. For clarity, the following risk factors groups were examined: comorbidity-related factors, baseline renal function-related factors, PHPT-related factors.

4.1. Comorbidity components as acute kidney injury risk factors

The most important of the known potential non-specific AKI risk factors are age, BMI, and comorbidities, which were indirectly assessed in the study with the CIRS score in Miller's modification. One of the scale advantages is the ability to assess the effect of age on the AKI risk in a multifactorial analysis as an external factor not integrated into the comorbidities assessment. A logistic regression model was built, which explained only a small proportion of the AKI risk variance as a dependent variable ($R_N^2 = 0.084$), nevertheless was statistically significant: $\chi^2 = 18.3$, $df = 4$, $p = 0.001$. Regression coefficients exponents and their statistical significance are given in Table 4.1.

Table 4.1. Multivariate analysis (logistic regression) of comorbidities and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
Sex (m/f)	0,59	0,21; 1,69	0,328
Age, y	1,03	1,01; 1,06	0,018
BMI, kg/m^2	1,06	1,01; 1,12	0,018
Comorbidity, CIRS scores	1,03	0,91; 1,17	0,66
Constant	0,022		<0,001

As can be seen from Table 4.1, the independent risk factors for AKI are age and BMI, but not comorbidities (expressed in CIRS scores). The correlation matrix did not reveal any strong correlations of predictors and correlation coefficient of greater than 0.7.

The result of no correlations identified for the AKI and the comorbidities needed more detailed consideration. The most aggravating comorbidities were included in the multivariate analysis: cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), anemia (Table 4.2). The resulting regression model was statistically significant: χ 2= 28.8, *df*= 8, p<0.001. Based on the Nigelkerk R^2, the model describes 13% of the AKI risk variance as a dependent variable.

Table 4.2. Multivariate analysis (logistic regression) of comorbidity individual components and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
Age, y	1,05	1,02; 1,08	0,001
BMI, kg/m^2	1,07	1,02; 1,13	0,004
AH, yes/no	1,29	0,33; 1,95	0,497
CAD, yes/no	0,81	0,45; 2,53	0,634
CHF, yes/no	0,6	0,32; 1,12	0,107
DM, yes/no	0,96	0,42; 2,22	0,931
COPD, yes/no	0,81	0,26; 2,5	0,708
Anemia, yes/no	3,41	1,41; 8,23	0,007

Constant	0,004		<0,001

Among the diseases included in the model, only anemia had a statistically significant effect on the AKI risk based on the regression coefficients exponents, which are given in Table 4.2 as the OR that is consistent with the results of the univariate analysis. Hypertension included in the multivariate model affected insignificantly the AKI risk, despite its significant impact provided in the univariate analysis.

Chronic kidney disease is another comorbidity with a significant contribution. Impaired renal structure and function of any, even mild degree, undoubtedly affect health *per se*, but are also the independent risk factors for cardiovascular diseases, infections, functional and cognitive impairments, which are often found, for example, in the elderly [202]. In addition, CKD patients are generally recognized to have also an increased risk of AKI. Based on the results of univariate analysis, CKD was not associated with an increased risk AKI in the study population. CKD inclusion to the multivariate analysis, along with other comorbidity components provided the statistically significant model (χ^2= 28.8, *df*=9, p = 0.001), which described 13% of the AKI risk variance as the dependent variable (R_N^2=0.13). However, the same as the most of the included comorbidities, CKD did not statistically significantly affect the AKI risk - the OR and regression coefficients significance are shown in Table 4.3. As in the previous model, only age, BMI and concomitant anemia were independent AKI predictors.

Table 4.3. Multivariate analysis (logistic regression) of comorbidity components including CKD and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
Age, y	1,05	1,02; 1,08	0,002
BMI, kg/m^2	1,07	1,02; 1,13	0,005
AH, yes/no	1,29	0,62; 2,69	0,492
CAD, yes/no	0,81	0,33; 1,95	0,632
CHF, yes/no	0,59	0,31; 1,12	0,106

DM, yes/no	0,96	0,42; 2,2	0,959
COPD, yes/no	0,81	0,26; 2,53	0,719
Anemia, yes/no	3,38	1,38; 8,2	0,008
CKD, yes/no	1,06	0,5; 2,23	0,88
Constant	0,004		<0,001

A separate group of diseases should be highlighted, which also make some contribution to comorbidity, although are directly related to PHPT and indirectly reflect the disease duration and severity. Visceral PHPT manifestations include urolithiasis, cholelithiasis, peptic ulcer of the stomach or duodenum. Skeletal PHPT manifestations are progressive BMD decrease from mild osteopenia up to severe osteoporosis and fractures anamnesis. A model was built with the above mentioned PHPT-manifestation diseases inclusion, which was statistically significant: χ^2= 21.1, *df*= 5, p = 0.001, and described 33.1% of the AKI risk variance as the dependent variable (R_N^2= 0.331). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.4.

Table 4.4. Multivariate analysis (logistic regression) of PHPT-manifestation diseases and the AKI risk.

Factor	OR (*exp*β)	95%CI for OR	p-value
Urolithiasis, yes/no	5,37	1,53; 18,84	0,009
Cholelithiasis, yes/no	0,37	0,11; 1,28	0,116
Peptic ulcer, yes/no	2,45	0,64; 9,4	0,193
Fractures, yes/no	5,6	1,4; 22,4	0,015
BMD, SD	1,9	1,19; 3,03	0,007
Constant	0,6		0,424

Thus, urolithiasis, low-energy fractures anamnesis and the minimum BMD measured at one of the three skeleton parts (radius, femur or spine) are significant among

the PHPT-manifestation diseases in the multivariate model. The univariate analysis showed in contrast no significant effect of PHPT-related diseases on the AKI risk.

4.2. Kidney-related acute kidney injury risk factors

Among the factors directly reflecting renal function or affecting it, the most important are anamnesis of CKD, urolithiasis, proteinuria, which reflects indirectly pre-existing chronic tubular damage, as well as contrast agents administration. In multivariate analysis, a model the described predictors included were significant: χ^2=19,1, *df*= 5, p = 0.002, and described a 10.5% of the AKI risk variance (R_N^2=0,105). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.5.

Table 4.5. Multivariate analysis (logistic regression) of the main "renal factors" (including CKD) and the AKI risk.

Factor	OR (*exp*β)	95%CI for OR	p-value
Age, y	1,03	1,01; 1,06	0,013
CKD, yes/no	1,41	0,62; 3,18	0,414
Urolithiasis, yes/no	1,16	0,66; 2,06	0,606
Proteinuria, yes/no	3,45	1,34; 8,93	0,011
Contrast agents use, yes/no	0,53	0,24; 1,18	0,12
Constant	0,07		0,001

As can be seen from Table 4.5, among the factors included in the model, only proteinuria had a statistically significant effect on the AKI risk – similar to the results obtained in the univariate analysis.

Since CKD does not always mean a decrease in renal function, model including eGFR as AKI risk predictor was built. Age was excluded from the model, since was already integrated in the eGFR calculation formula. The resulting regression model explained only a small proportion of the dependent variable variance (R_N^2= 0.069),

although was formally statistically significant (χ^2= 12.4, *df*=4, p = 0.015). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.6.

Table 4.6. Multivariate analysis (logistic regression) of the main "renal factors" (including eGFR) and the AKI risk correlations.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,01	0,995; 1,03	0,195
Urolithiasis, yes/no	1,38	0,78; 2,43	0,269
Proteinuria, yes/no	3,66	1,44; 9,3	0,006
Contrast agents use, yes/no	0,66	0,3; 1,44	0,294
Constant	0,21		0,021

Thus, the inclusion of eGFR instead of CKD did not significantly change the model – proteinuria remained the only independent AKI predictor.

In addition to X-ray contrast agents, ACEi/ARB, calcium channel blockers (CCB) and statins are considered as drugs of a potential impact of renal function in perioperative period. The direct effect of ACEi/ARB and CCBs on intrarenal blood flow is determined by their vasodilating effect in glomerular efferent and afferent arterioles respectively. In the univariate analysis, ACEi/ARB administration increased the AKI risk. Inclusion of ACEi/ARB administration in the multivariate analysis provided a statistically significant model (χ^2= 25.1, *df*= 5, p<0.001), describing 13.6% of the AKI risk variance (R_N^2= 0.136). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.7.

Table 4.7. Multivariate analysis (logistic regression) of the "renal factors", including ACEi/ARB administration, and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,02	1,0; 1,03	0,042
Urolithiasis, yes/no	1,37	0,77; 2,46	0,286

Proteinuria, yes/no	4,31	1,64; 11,35	0,003
Contrast agents use, yes/no	0,56	0,25; 1,26	0,159
ACEi/ARB use, yes/no	2,84	1,58; 5,12	0,001
Constant	0,072		0,001

Based on the data given in Table 4.7, among the predictors included in the model, proteinuria and ACEi/ARB use statistically significantly increased the AKI risk. In this model, the baseline eGFR effect on the AKI risk of AKI was close to the non-significance level, nevertheless, was statistically significant.

The regression model obtained with inclusion in the multivariate analysis of CCB intake was also statistically significant (χ^2= 14.9, *df*= 5, p = 0.011), but described a relatively small proportion of the AKI risk variance ($R_{N\ 2}$= 0.083). Table 4.8 shows regression coefficients exponents and their statistical significance.

Table 4.8. Multivariate analysis (logistic regression) of the "renal factors", including CCB intake, and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,01	1,0; 1,03	0,107
Urolithiasis, yes/no	1,33	0,75; 2,36	0,325
Proteinuria, yes/no	3,99	1,55; 10,3	0,004
Contrast agents use, yes/no	0,65	0,3; 1,43	0,288
CCB intake, yes/no	1,75	0,88; 3,48	0,11
Constant	0,15		0,008

As can be seen from the data presented in Table 4.8, in the resulting regression model, only proteinuria was a significant AKI risk factor. CCB administration had statistically non-significant effect on the AKI risk, similar to the results obtained in the

univariate analysis. Thus, of the most commonly used antihypertensive agents, ACEi increased the AKI risk in the study population, but not calcium antagonists

Based on the results of previous studies demonstrating the effect of diuretic agents on the postoperative AKI risk [205], long-term use of diuretics of any group (loop, thiazide/thiazide-like, potassium-saving diuretics) was included in the regression analysis. The resulting model was statistically significant: χ^2= 17.5, *df*= 5, p = 0.004, and described 9.7% of the dependent variable variance (R_N^2= 0.097). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.9.

Table 4.9. Multivariate analysis (logistic regression) of the "renal factors", including the diuretics intake, and the AKI risk correlation.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,01	1,0; 1,03	0,101
Urolithiasis, yes/no	1,38	0,78; 2,46	0,269
Proteinuria, yes/no	3,66	1,42; 9,43	0,007
Contrast agents use, yes/no	0,6	0,27; 1,34	0,213
Diuretics use, yes/no	2,23	1,11; 4,44	0,023
Constant	0,139		0,006

It is worth noting that in the univariate analysis, the proportion of patients taking diuretics was slightly higher in the AKI patients group, although these difference did not reach the required level of statistical significance (p = 0.0677). As follows from Table 4.9, in the multivariate models, chronic diuretics intake increased significantly the AKI risk. However, a model with both diuretics and ACEi/ARB included as possible risk factors provided a more significant prediction of renal function impairment in the study population - the regression coefficients exponents and their statistical significance are given in Table 4.10. This regression model was statistically significant: χ^2= 26.1, *df*= 6, p<0.001, and described 14.1% of the AKI risk (R_N^2= 0.141).

Table 4.10. Multivariate analysis (logistic regression) of the "renal factors", including diuretics and ACEi/ARB intake, and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,02	1,0; 1,04	0,035
Urolithiasis, yes/no	1,38	0,77; 2,47	0,285
Proteinuria, yes/no	4,26	1,61; 11,3	0,003
Contrast agents use, yes/no	0,55	0,24; 1,23	0,146
Diuretics use, yes/no	1,48	0,7; 3,13	0,304
ACEi/ARB use, yes/no	2,53	1,35; 4,74	0,004
Constant	0,066		0,001

Since the existing literature data on the role of statins in perioperative and contrast-induced AKI prevention is contradictory [191, 211], it was of interest for this study to assess the possible effect of their regular intake on the risk of postoperative renal function impairment. The regression model of the "renal" risk factors obtained with the inclusion of long-term statins use was statistically significant: χ^2= 13.1, *df*=5, p = 0.022, and explained 7.3% of AKI risk variance (RN^2= 0.073). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.11.

Table 4.11. Multivariate analysis (logistic regression) of the "renal factors", including statin intake, and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,01	1,0; 1,03	0,164
Urolithiasis, yes/no	1,38	0,77; 2,47	0,264
Proteinuria, yes/no	3,6	1,42; 9,16	0,007
Contrast agents use, yes/no	0,67	0,3; 1,47	0,312
Statins use, yes/no	1,38	0,7; 2,89	0,39

Constant	0,182		0,015

Thus, both in the univariate and the multivariate analyses of the "renal" risk factors, no protective statins effect on the AKI risk was identified.

Among the factors affecting the postoperative AKI, a decrease in intraoperative systolic blood pressure (SBP) is important resulting in kidney perfusion impairment. A model of logistic regression was built, including intraoperative hypotension along with other "renal" AKI risk factors. This regression model was significant: χ^2= 25.1, *df*= 6, p<0.001, and describes 13.6% of the dependent variable variance (R N^2=0,136). Regression coefficients exponents and their statistical significance are presented in Table 4.12.

Table 4.12. Multivariate analysis (logistic regression) of the renal factors", including intraoperative hypotension, and the AKI risk.

Factor	OR (*exp*β)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,02	1,0; 1,03	0,042
Urolithiasis, yes/no	1,38	0,76; 2,5	0,289
Proteinuria, yes/no	4,29	1,61; 11,4	0,004
Contrast agents use, yes/no	0,56	0,25; 1,26	0,159
ACEi use, yes/no	2,83	1,57; 5,11	0,001
Intraoperative hypotension, yes/no	1,05	0,28; 3,9	0,945
Constant	0,001		0,072

Based on the regression coefficients exponents, which are given as the OR in Table 4.12, among the AKI risk predictors included in the model, only proteinuria, ACEi/ARB use and preoperative eGFR remained significant ones. IOH did not statistically significantly affect the AKI risk, which was also demonstrated in the univariate analysis.

Intraoperative hypotension is determined by the minimum SBP during surgery, however IOH duration, as well as the time of MV in the patient, can also affect the AKI risk. The regression model, which includes these intraoperative parameters as predictors, was statistically non-significant: χ^2= 3.02, *df*= 3, p = 0.389, and described a small part of the dependent variable variance (R_N^2= 0.014).

Preoperative "renal" factors and intraoperative risk factors were included in the overall logistic regression model, which was statistically significant: χ^2 =27.1, *df*=8, p=0.001, and described 14.6% of the dependent variable variance (R_N2= 0.146). Table 4.13 shows the regression coefficient exponents and their statistical significance.

Table 4.13. Multivariate analysis (logistic regression) of the "renal" and intraoperative factors and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,02	1,0; 1,04	0,035
Urolithiasis, yes/no	1,35	0,74; 2,45	0,325
Proteinuria, yes/no	4,38	1,64; 11,7	0,003
Contrast agents use, yes/no	0,54	0,24; 1,21	0,134
ACEi/ARB use, yes/no	2,72	1,5; 4,95	0,001
Minimum SBP, mmHg Art.	1,0	0,96; 1,05	0,883
Hypotension time, min	1,01	1,0; 1,04	0,865
Ventilation time, min	1,01	1,0; 1,03	0,178
Constant	0,081		0,03

As can be seen from Table 4.13, intraoperative factors (mechanical ventilation time, hypotension duration and minimal SBP) did not have a significant effect on the AKI risk. In general, it can be assumed the results for the "renal" and intraoperative AKI risk factors obtained in the univariate and multivariate analyses were comparable.

4.3. Specific PHPT-related acute kidney injury risk factors

In this section, specific PHPT- and the surgical intervention (selective parathyroidectomy)-related factors impact on the AKI risk were analyzed.

The main hypothesis of the study was high preoperative PTH and blood calcium levels and postoperative renal function impairment risk association. With inclusion in the multivariate analysis the quantitative factors - PTH and ionized blood calcium levels, a statistically significant regression model was obtained: χ^2= 16.04, *df*= 2, p<0.001, which described 7.4% of the AKI risk variance (R_N^2=0,074). Table 4.14 shows the regression coefficients exponents and their statistical significance.

Table 4.14. Multivariate analysis (logistic regression) of the PHPT-related laboratory parameters and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
PTH, pmol/L	1,03	1,01; 1,05	0,002
Ca^{2+}, mmol/L	0,4	0,06; 2,56	0,337
Constant	1,21		0,883

As can be seen from Table 4.14, the preoperative PTH level, but not ionized calcium level, is an independent postoperative AKI risk factor. The correlation matrix did not reveal any strong correlations between these predictors (the correlation coefficient modulus was 0.509). Similar results were obtained in the univariate analysis of PTH and Ca^{2+} level and the AKI risk.

High PTH and Ca^{2+} levels are naturally found in patients with a large volume of hyperfunctioning parathyroid tissue. The parathyroid volume is equally closely correlated with both gland weight and size as shown in Section 3.2.3, however the most convenient parameter for assessment in routine practice is adenoma maximum linear size, which can be easily measured using ultrasound as the most affordable diagnostic method. Regression model, obtained with inclusion in the multivariate analysis of the parathyroid size, along with laboratory parameters, was statistically significant: χ^2= 17.8, *df*= 3,

$p<0.001$, and explained 8.2% of the AKI risk variance ($R_N^2=0.082$). Regression coefficients exponents and their statistical significance are given in Table 4.15.

Table 4.15. Multivariate analysis (logistic regression) of the PHPT-related factors and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
PTH, pmol/L	1,03	1,01; 1,05	0,005
Ca^{2+}, mmol/L	0,33	0,05; 2,23	0,255
Adenoma size, mm	1,02	0,99; 1,05	0,274
Constant	1,24		0,87

As can be concluded from the data presented in Table 4.15, the inclusion of the parathyroid adenoma characteristics in the logistic regression model did not significantly change it. In contrast, in the univariate analysis, the results that support parathyroid size effect on the AKI risk were obtained.

PTx led to a PTH and ionized blood calcium levels decrease, while the preoperative values of both parameters were closely correlated with the extent of the decrease. In addition to the PTx itself, Ca^{2+} level decrease extent could also be influenced by preoperative calcium-reducing preparation (forced diuresis), as well as oral calcium agents administration postoperatively. A logistic regression model was built, with these factors inclusion, which was statistically significant: χ 2= 20.4, *df*= 4, $p<0.001$, and described a small proportion of the AKI risk variance (R_N^2= 0.097). Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.16.

Table 4.16. Multivariate analysis (logistic regression) of pre- and postoperative factors and the AKI risk.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
Δ PTH, pmol/L	1,03	1,01; 1,06	0,003
Δ Ca^{2+}, mmol/L	0,35	0,04; 3,53	0,352

Hydration, yes/no	0,48	0,09; 2,66	0,407
Ca agents use, yes/no	1,55	0,9; 2,67	0,118
Constant	0,367		0,001

Based on the regression coefficients exponents given in Table 4.12, among the AKI risk predictors included in the model, only the before/after surgery PTH level difference was statistically significant. According to the results obtained, it could be concluded the measures aimed at normalizing Ca^{2+} level for the AKI risk prevention are not effective.

The decrease in PTH during PTx in the case of its successful implementation (complete removal of hyperfunctioning tissue) is determined solely by the adenoma characteristics, reflecting the disease duration. To estimate PTH level difference and the removed parathyroid volume correlation paired linear regression model was obtained, described by the equation:

$$Y_{\Delta PTH} = 9,8 + 6,02*X,$$

where $Y_{\Delta PTH}$ is before/after PTx PTH level difference, pmol/L, X is total removed parathyroid volume, cm^3.

The correlation between ΔPTH and removed parathyroid volume was statistically significant, and of noticeable strength ($r = 0.456$; $p < 0.001$). Based on the regression coefficient, the increase in the removed parathyroid volume by 1 cm^3 resulted in the PTH level difference increase by 6 pmol/L. In accordance with the determination coefficient R^2, the model explained 20.8% of the dependent variable (Δ PTH) variance.

As a result of PTH level difference and the removed parathyroid weight correlation assessment, the following equation of paired linear regression was obtained:

$$Y_{\Delta PTH} = 3 + 11,5*X,$$

where $Y_{\Delta PTH}$ is before/after PTx PTH level difference, pmol/L, X is adenoma weight, g.

The correlation between the ΔPTH and the removed parathyroid weight was statistically significant, of direct, noticeable strength ($r = 0.492$; $p < 0.001$). Based on the obtained regression coefficient, the increase in the removed parathyroid weight by 1 gram resulted in the before/after surgery PTH level difference increased by 11.5 pmol/L. In

accordance with the determination coefficient R^2, the resulting model explained 24.2% of the dependent variable (Δ PTH) variance.

To estimate PTH level difference and the parathyroid adenoma maximum linear size correlation a paired linear regression model described by the following equation was obtained:

$Y_{\Delta PTH} = -1 + 1{,}1*X$,

where $Y_{\Delta PTH}$ is before/after PTx PTH level difference, pmol/L, X is adenoma maximum size, mm.

The correlation between the ΔPTH and the removed parathyroid size was statistically significant, of direct, medium strehngth ($r = 0.319$; $p < 0.001$). Based on the obtained regression coefficient, the increase in the parathyroid adenoma size by 1 mm resulted in the before/after surgery PTH level difference increase by 1.1 pmol/l. In accordance with the determination coefficient R^2, the resulting model explained 10.2% of the dependent variable (ΔPTH) variance.

4.4. Acute kidney injury risk prediction

The risk factors for AKI were studied in the univariate and multivariate analysis. An ability to predict the AKI risk, taking into account the patient characteristics is important for practice. The abundance of variables and the relatively small sample size prevented from including all factors in the model. Several models were evaluated. The fullest model is provided, including the most significant risk factors described in the previous sections – Table 4.17.

A logistic regression model was built, which was statistically significant: $\chi^2 = 31.96$, $df = 8$, $p < 0.001$, $R_N^2 = 0.362$. Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.17.

Table 4.17. Full model (logistic regression) of preoperative factors and the AKI risk in the general cohort of patients.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value

Age, y	1,029	0,97-1,09	0,345
BMI, kg/m^2	1,049	0,96-1,15	0,303
Proteinuria, yes/no	9,078	1,18-69,92	0,034
Arterial hypertension, yes/no	3,288	0,76-14,26	0,112
ACEi/ARB use, yes/no	1,063	0,3-3,82	0,926
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,066	1,03-1,11	0,001
PTH, pmol/L	1,066	1,01-1,13	0,029
Ca total, mmol/L	10,906	0,84-141,6	0,068
Constant	3,804*10^{-8}		0,001

The model above has acceptable prognostic value: the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.789 [95%CI 0.694; 0.884], p<0.001 (Figure 4.1).

The model was simplified by sequentially removing the predictors from the full model, taking into account Wald's statistics. As a result, a logistic regression model was obtained, which was statistically significant: χ^2= 30.14, *df*= 5, p<0.001, R_N^2= 0.344. Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.18.

Table 4.18. Reduced model (logistic regression) of the preoperative factors and the AKI risk in the general cohort of patients.

Factor	OR (*exp*β)	95%CI for OR	p-value
Proteinuria, yes/no	8,298	1,19-57,97	0,033
Arterial hypertension, yes/no	5,048	1,62-15,72	0,005
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,058	1,024-1,094	0,001
PTH, pmol/L	1,07	1,01-1,13	0,021
Ca total, mmol/L	8,96	0,76-105,84	0,082

Constant	$2*10^{-6}$		0,001

The reduced model also has acceptable prognostic value: the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.79 [95%CI 0.695; 0.884], p<0.001 (Figure 4.1). The removal of some predictors did not significantly affect the model quality: the difference between the full and reduced models was statistically non-significant (p = 0.357).

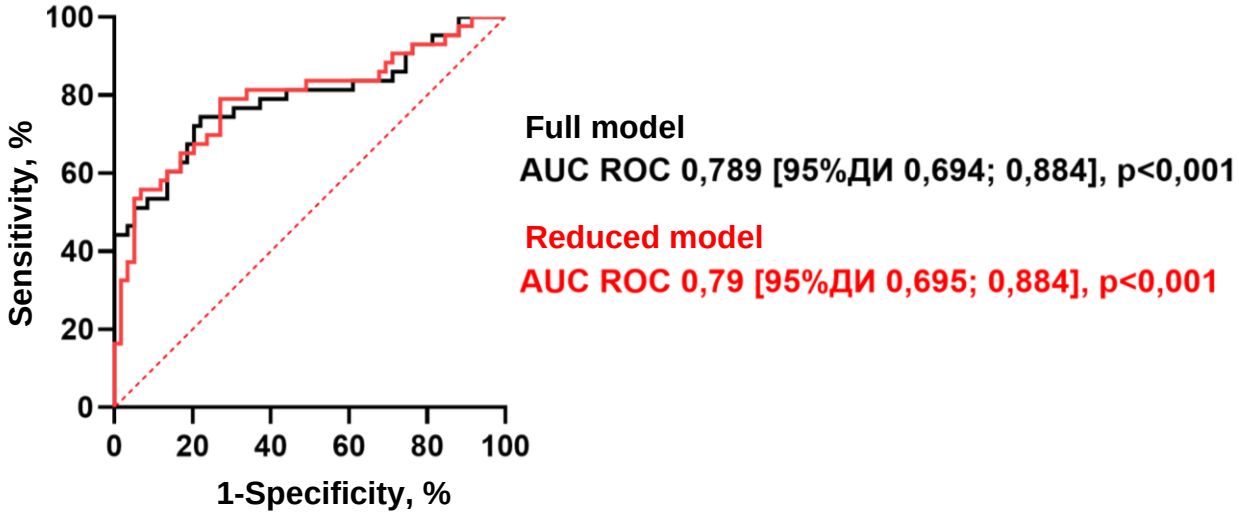

Figure 4.1. ROC curves for predicted AKI risk in full and reduced models in the general cohort of patients.

The optimal cut-off point for the predicted AKI probability in the full model was >0.425, which corresponded to the Youden's index of 0.524, for the reduced model: >0.376 and 0.512, respectively.

Table 4.18 draws attention to the fact that eGFR has a non-obvious association with the AKI risk, namely, with eGFR increase, there is the AKI risk increase. This deserves a more detailed analysis.

It is natural to expect that various risk factors may be relevant for patients with reduced and normal renal function. In this regard, the risk factors were further analyzed in these groups of patients.

In the first phase, the risk factors were analyzed in a group of patients with normal renal function.

A logistic regression model was built, which was statistically significant: χ^2= 28.86, *df*=8, p<0.001, R_N^2=0.38. Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.19.

Table 4.19. Full Model (logistic regression) of the preoperative factors and the AKI risk in patients with preserved renal function (eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2).

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
Age, y	1,057	0,99-1,13	0,104
BMI, kg/m^2	1,051	0,95-1,16	0,335
Proteinuria, yes/no	4,73	0,39-56,7	0,22
Arterial hypertension, yes/no	2,33	0,51-10,76	0,278
ACEi/ARB use, yes/no	1,135	0,27-4,77	0,862
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,084	1,034-1,137	0,001
PTH, pmol/L	1,057	0,981-1,138	0,145
Ca total, mmol/L	25,77	1,056-628,9	0,046
Constant	$2,44*10^{-10}$		0,001

The model presented above has acceptable prognostic value: the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.807 [95%CI 0.708; 0.905], p<0.001 (Figure 4.2).

This model was also simplified. As a result, a logistic regression model was obtained, which was statistically significant: χ^2= 25.39, *df*= 5, p<0.001, R_N^2= 0.341. Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.20.

Table 4.20. Reduced model (logistic regression) of the preoperative factors and the AKI risk patients with preserved renal function (eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2).

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
Proteinuria, yes/no	4,074	0,43-38,5	0,22
Arterial hypertension, yes/no	4,47	1,39-14,35	0,012
eGFR, mL/min/1,73 m^2	1,068	1,023-1,116	0,003
PTH, pmol/L	1,074	0,998-1,157	0,58
Ca total, mmol/L	15,78	0,869-286,6	0,062
Constant	$1,75*10^{-7}$		0,001

The reduced model has acceptable prognostic value: the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.793 [95%CI 0.691; 0.894], p<0.0001 (Figure 4.2). The removal of some predictors did not significantly affect the model quality: the difference between the full and reduced model was statistically non-significant (p = 0.305).

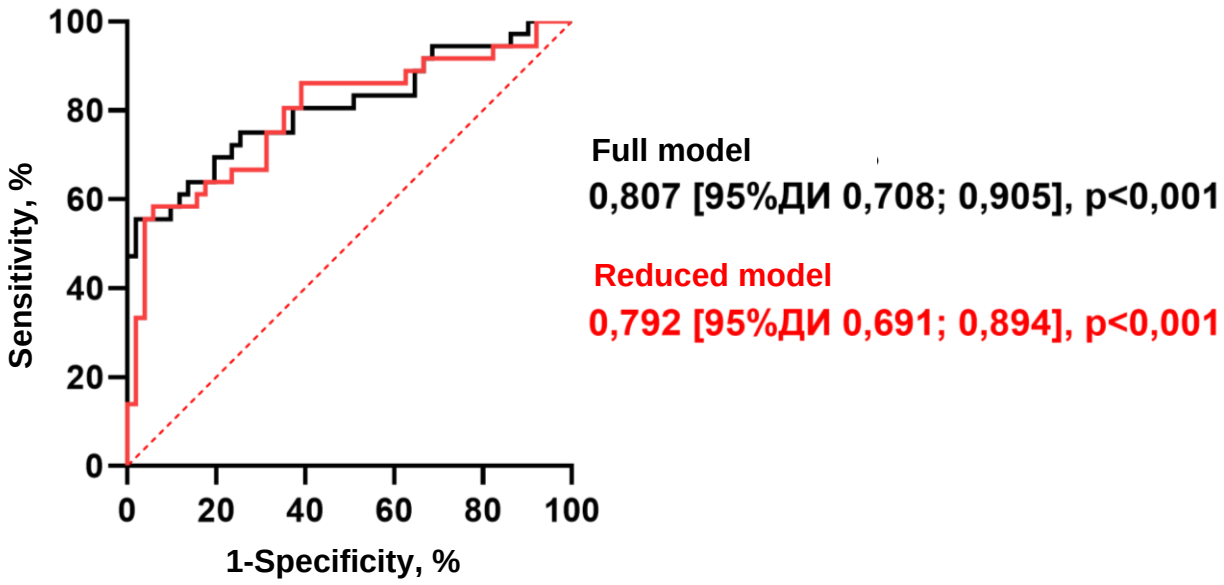

Figure 4.2. ROC curves for predicted AKI risk in full and reduced models in patients with eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2.

The optimal cut-off point of the AKI predicted probability in the full model was >0.602, which corresponded to the Youden's index of 0.536, in the reduced model > 0.58 and 0.525, respectively.

This cut-off point for the reduced model provides AUC-ROC 0.762 [95%CI 0.652; 0.872], Se 0.583 [95%CI 0.422; 0.729], Sp 0.941 [95%CI 0.841; 0.984], p<0.0001.

One of the study goals was to stratify patients according to the AKI risk. From the critical evaluation of the reduced model presented in Table 4.20, it becomes apparent preoperative PTH and total serum calcium levels are the modifiable risk factors. Quantitative risk factors are eGFR, PTH and total calcium levels, which are measured in different units, thus do not allow direct comparison of their changes effect on the AKI risk. However, it is important to assess the change in the AKI risk per unit of quantitative predictors variability. To overcome this limitation, the procedure for predictors standardization was applied:

$$\text{Standardized predictor value} = \frac{X_i - \underline{X}}{SD},$$

where $X_i$is the observed predictor value, $\underline{X}$is the mean predictor value, *SD* is the standard deviation.

The following estimates of standardized predictors were obtained - Table 4.21.

Thus, the effect of different predictors expressed in the same units on the AKI probability was estimated (i.e. the change in the AKI probability per unit of predictor variability).

Table 4.21. Reduced model (logistic regression) of the standardized predictors and the AKI risk in patients with preserved renal function (eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2).

Factor	OR (*expβ*)	95%tCI for OR	p-value
Proteinuria, yes/no	4,074	0,431; 38,53	0,22
Arterial hypertension, yes/no	4,467	1,391; 14,35	0,012
eGFR, SD	2,699	1,408; 5,173	0,003
PTH, SD	8,481	0,933; 77,12	0,058

Ca total, SD	1,942	0,967; 3,901	0,062
Constant	0,33		0,021

Based on the regression coefficients exponents presented in Table 4.21, it is clear that among quantitative predictors, preoperative PTH level has the strongest impact on the AKI risk.

In the second stage, the risk factors were evaluated in the group of patients with reduced renal function (eGFR<60 mL/min/1.73 m^2). A logistic regression was built, which was statistically significant: χ^2= 21.145, df= 5, p<0.001, R_N^2=0.46. Regression coefficients exponents and their statistical significance are shown in Table 4.22.

Table 4.22. Full model (logistic regression) of the preoperative factors and the AKI risk in patients with reduced renal function (eGFR<60 mL/min/1.73 $m^{2)}$.

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
BMI, kg/m^2	1,187	1,002; 1,405	0,047
ACEi/ARB use, yes/no	4,178	0,787; 22,196	0,093
eGFR, mL/min/1,73 m^2	0,959	0,883; 1,041	0,314
PTH, pmol/L	1,047	0,996; 0,101	0,072
Ca ionized, mmol/L	0,292	0,002; 46,98	0,635
Constant	0,004		0,079

The resulting model had acceptable prognostic value: the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.871 [95%CI 0.772; 0.97], p<0.001 (Figure 4.3).

The reduced model (Table 4.23) had the following quality: χ^2= 19.355, *df*= 3, p<0.001, R_N^2= 0.428.

Table 4.23. Reduced model (logistic regression) of the preoperative factors and the AKI risk in patients with reduced renal function (eGFR<60 mL/min/1.73 m^2).

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
BMI, kg/m^2	1,156	0,989; 1,352	0,068
ACEi/ARB use, yes/no	3,976	0,822; 19,23	0,086
PTH, pmol/L	1,047	1,014; 1,082	0,005
Constant	0,001		0,008

The simplified model also allowed to predict the AKI risk with sufficient accuracy (Figure 4.3): the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.84 [95%CI 0.73; 0.951], p<0.0001. The removal of some predictors did not significantly affect the model quality: the difference between the full and reduced model was statistically non-significant (p=0.211).

The optimal cut-off point of the AKI predicted probability in the full model was >0.528, which corresponded to the Youden's index of 0.603, in the reduced model > 0.444 and 0.589, respectively.

This cut-off point in the reduced model provides AUC-ROC 0.769 [95%CI 0.628; 0.91], Se 0.7 [95%CI 0.481; 0.855], Sp 0.839 [95%CI 0.674; 0.929], p=0.0013.

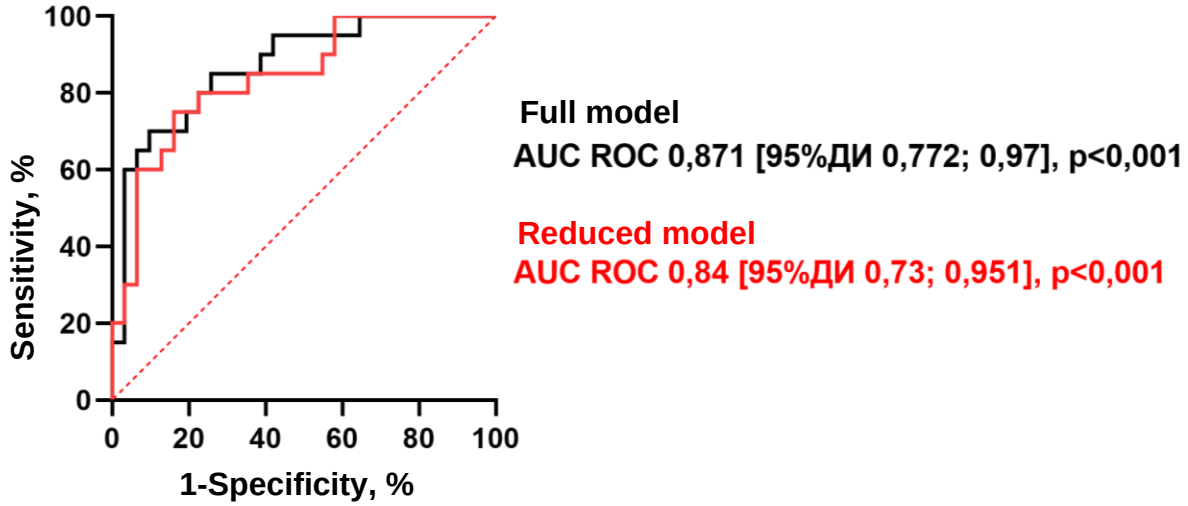

Figure 4.3. ROC curves for the AKI predicted risk in full and reduced models in patients with eGFR<60 mL/min/1.73 m^2.

With the described above predictor standardization procedure application, the following estimates were obtained - Table 4.24.

Table 4.24. Reduced model (logistic regression) of the standardized predictors and the AKI risk in patients with reduced renal function (eGFR<60 mL/min/1.73 m^2).

Factor	OR (*expβ*)	95%CI for OR	p-value
BMI, SD	2,185	0,943; 5,061	0,068
ACEi/ARB use, yes/no	3,976	0,822; 19,23	0,086
PTH, SD	3,974	1,503; 10,51	0,005
Constant	0,143		0,007

4.5. Clinical observations

Clinical observation 1.

Patient V., female, 43 years old, was admitted for a planned PTx for PHPT. During physical examination, morbid obesity with a BMI of 51 kg/m^2 was noted. Anamnesis: AH stage 2, grade 1, cardiovascular complications risk grade 3 (constant ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics intake), urolithiasis. Laboratory: preoperative PTH level – 43.7 pmol/L, ionized blood calcium level – 1.57 mmol/L, trace proteinuria in urinalysis. Baseline eGFR was 96 mL/min/1.73 m^2 (creatinine level 84.9 mmol/L). A selective PTx was performed, a parathyroid adenoma of 35x30x20 mm size and of 7.6 g weight was removed. The surgery main stage duration of 70 minutes, the ventilation duration of 85 minutes, intraoperative hypotension was not recorded. In the postoperative period, a PTH level decrease to 0.3 pmol/L and ionized blood calcium level decrease to 1.27 mmol/L was noted despite concomitant therapy with alfacalcidol 1 mcg/day and calcium D3-Nicomed 2 tab/day. On the first day post-surgery, the patient developed AKI stage 2 with oliguria according to KDIGO-2012 criteria with a creatinine level increase up to of 196.6 mmol/L. Conservative therapy was carried out in the Endocrine Surgery Department. The patient was discharged on the 9^{th} day with improvement, however with no complete renal function recovery by the time of discharge (serum creatinine level at the discharge was 110 mmol/L), an outpatient consultation with a nephrologist was recommended.

Clinical observation 2.

Patient M., female, 50 years old, was hospitalized for routine PTx for PHPT. Baseline eGFR was 89.2 mL/min/1.73 m^2 (creatinine level 68.8 mmol/L). Anamnesis: constant intake of ACEi for hypertension stage 2, iron deficiency anemia, pronounced PHPT bone manifestations (low-energy fractures, "brown" tumors, osteopenia according to densitometry). At the time of admission, severe hypercalcemia was noted: total serum calcium level 3.78 mmol/L, ionized calcium level – 2.16 mmol/L. Preoperative PTH level 433 pmol/L, alkaline phosphatase level 518 U/L. Before the surgery, the patient was in the ICU for 3 days, where she was being prepared for the surgery (intravenous hydration, correction of electrolyte disorders were performed). A selective PTx was performed, the right lower PTG was removed of 30x25x20 mm size and of 6.8 g weight. The surgery main stage duration of 30 minutes, the ventilation duration of 85 minutes, intraoperative hypotension was not recorded. In the postoperative period, there was a PTH level decrease (0.8 pmol/L) and a slow ionized blood calcium level decrease (1.86-1.45-1.4 mmol/L), and the AKI stage 2 with oliguria according to KDIGO-2012 criteria occurred within 24-48 hours after the PTx (maximum creatinine level 128 mmol/L), which required patient management and treatment in the ICU for 1 day. The patient was discharged on the 11^{th} day with improvement, however with no complete renal function recovery by the time of discharge, an outpatient consultation with a physician/nephrologist was recommended.

Clinical observation 3.

Patient A., female, 62 years old, was admitted for routine PTx for PHPT. Baseline eGFR was 96 mL/min/1.73 m^2 (creatinine level 56 mmol/L). Anamnesis: AH stage 3, grade 2, cardiovascular complications risk grade 3, hypotensive therapy intake (ACEi/ARB). Concomitant diseases: CHF II functional class (NYHA), COPD, urolithiasis, osteopenia according to densitometry. The comorbidity index of 10 points per the CIRS. Laboratory: preoperative PTH level - 54.7 pmol/L, total blood

calcium level – 2.86 mmol/L, ionized blood calcium level – 1.59 mmol/L, alkaline phosphatase level – 389 U/L, no proteinuria detected by urinalysis. A selective PTx was performed under general anesthesia, the surgery main stage duration of 15 minutes, the left upper PTG was removed of 25x15x10 cm size. The ventilation duration of 40 minutes, IOH was not recorded. In the postoperative period, a PTH level decrease to 4.2 pmol/L, ionized calcium level decrease to 1.15 mmol/L (despite the concomitant therapy with alfacalcidol 0.5 mcg/day, calcium D3-Nicomed 2 tab/day) were observed. On the first day post-surgery, the patient developed AKI stage 2 oliguria according to KDIGO-2012 criteria (blood creatinine level 124.8 mmol/L). The patient received saline infusions, diuretic therapy with a positive effect (resolution of oliguria, decrease in creatinine levels). At the time of discharge, partial AKI recovery was observed, outpatient follow-up by a therapist/nephrologist was recommended.

RESUME

Primary hyperparathyroidism is a widespread socially important endocrine disease, caused in most cases by benign tumor (adenoma) of the parathyroid gland. PHPT is characterized by increased parathyroid hormone levels in combination with normal or elevated blood calcium levels. The disease manifestations can be poor and non-specific for a long time, with this the absence of timely treatment leads to various organs and systems disorders, which also confuse the diagnosis, and often result in complications development and patients' disability.

Primary hyperparathyroidism is the third most common endocrine disease affecting mainly postmenopausal women. The prevalence of PHPT according to different authors varies widely [54, 190, 207] that is due to the medical care is not equally available and not of the same quality in countries at different stages of economic progress. In developed countries, with routine biochemical examination available for the population, PHPT is generally identified more often, thus "mild" forms dominate with no prominent clinics. Manifesting forms with target organs (kidneys, bone tissue) damage and pronounced hypercalcemia remain dominant in less economically developed countries including Russia [2].

The main and most effective treatment for PHPT is surgery. Parathyroidectomy leads to osteoporosis and neurocognitive disorders recovery, and reduces the risk of fractures and nephrolithiasis [118]. Surgical treatment reaches 98% effectiveness with a comparatively low incidence of postoperative complications if performed by an experienced surgeon [100]. Since PTx is a relatively low-invasive operation, it does not imply significant postoperative complications; some countries even allow this surgery to be performed on an outpatient basis [20]. Well studied complications of PTx include early surgical complications (bleeding, postoperative wound infection, recurrent laryngeal nerve paresis) and late ones (relapse, persistence). The main "therapeutic" complication of PHPT surgical treatment and associated with the disease is postoperative hypocalcemia, which is often caused by hungry bone syndrome due to previous hyperparathyroid osteodystrophy. Little is known about the other therapy complications

incidence in early postoperative period after PTx, in particular, about kidney function changes.

Back in 1948, the famous American endocrinologist Fuller Albright described oliguria in some post-PTx patients [8]. The phenomenon of renal graft function impairment after PTx for tertiary hyperparathyroidism is well understood [63; 64]. In the mid-2000s, a group of Brazilian scientists under the leadership of F. Montenegro noted a similar renal function impairment in patients undergone surgery for PHPT [122; 123]. They conducted a retrospective study with 115 observations of PHPT patients, 41 observations of renal transplant recipients with tertiary hyperparathyroidism and three groups of "comparisons" - patients undergone surgeries of other head and neck organs. A significant increase in serum creatinine levels and a decrease in eGFR in the postoperative period was noted in patients who were surgically treated for PHPT (mean creatinine levels before and after the surgery were 1.04 and 1.38 mg/dL, respectively, $p<0,001$; mean eGFR before/after surgery were 85.4 and 64.3 mL/min/1.73m^2, respectively, $p<0.001$), as well as in renal transplant recipients undergone surgery for tertiary hyperparathyroidism. The researchers did not indicate significant changes in creatinine levels and eGFR in the postoperative period in patients undergone surgeries for thyroid pathology or other head and neck pathology, as well as in renal graft recipients undergone non-thyroid surgery of the head and neck area [124]. We have obtained similar data [140]. It should be noted, the study of Montenegro et al. had a number of significant limitations, the main of which was the choice of creatinine level and eGFR absolute changes, as well as creatinine level percentage increase as endpoints, but not the AKI event. Moreover, the authors themselves admitted such limitations as lack of basic demographic data associated with AKI (comorbidity, concomitant therapy), lack of daily postoperative creatinine levels monitoring, and in some cases, preoperative creatinine level measured several months before surgery was only available for comparison [124].

The only prospective study of AKI prevalence and risks in patients after PTx for PHPT was conducted recently by R. Egan et al. [53]. From the sample of 62 patients in 3 (3%) patients AKI corresponding to stage 1 was diagnosed; creatinine level increase of ≥10% from the baseline preoperative level on the first postoperative day was shown in

30.7% of patients, increase of ≥20% from the baseline was shown in 11.3% of patients. The use of KDIGO-2012 criteria for AKI diagnosis in the postoperative period and baseline creatinine level measuring directly on the surgery day were the undoubted advantages of the study. However, the small sample size and, as a result, the low outcome of interest incidence did not allow the authors to draw conclusions about the risk factors for postoperative AKI. In addition, the protocol required creatinine levels assessment only on the first day post-surgery that inevitably leads to AKI prevalence underestimation as according to the KDIGO-2012 criteria, AKI definition implies creatinine level increase within 48 hours postoperatively.

In a retrospective study of Sato et al. the incidence of AKI after PTx reached 11.5% (6 of 52 patients), however, only 45 patients of 52 enrolled were operated for PHPT, of which two patients had multiply endocrine neoplasia syndrome-associated PHPT. In addition, the study included renal transplant recipients undergone PTx for tertiary hyperparathyroidism. Univariate analysis showed statistically significantly higher preoperative PTH level in AKI patients group compared to those without AKI ($p<0.01$). The study advantages are the KDIGO-2012 criteria used for AKI diagnosis, as well as kidney function assessment 48 hours after PTx. However, of a great value is a series of unique experimental animal models performed in this study, which allowed the authors to confirm the hypothesis of a direct effect of sharp PTH decrease on tubular epithelial cells viability [155].

Thus, there has been no major studies on kidney function after PTx to date, and the true incidence of AKI in early postoperative period remains a matter of investigation. According to this, assessment of AKI prevalence post-surgery for PHPT was the main purpose of the current study. This can help to promote doctors' concern for this possible complication (first of all, of endocrine surgeons) and to improve its outcomes.

The problem relevance of postoperative AKI is undeniable. Large observational studies have convincingly demonstrated associations of increased serum creatinine levels with increased mortality risk, increased hospitalization period and treatment costs for patients [36]. Even small changes in renal function are prognostically unfavorable in a long-term perspective: the consequences include CKD progression, increased long-term

mortality and cardiovascular events risks [22, 30, 39, 78]. AKI of any stage increases the risk of heart failure in the next three years; AKI of stage 2-3 increases the risk of acute myocardial infarction in the next three years, despite the fact the patient's renal function has been restored by the time of discharge [69]. Based on data accumulated from numerous epidemiological studies. Clinical guidelines were developed by the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) global organization, and define approaches for AKI diagnosis and stage assignment, as well as AKI patients examination and management strategies [201]. The recommendations state patients' stratification according to the AKI risk is of great importance, as well as identification of various risk factors predisposing to AKI. KDIGO experts emphasize extreme need for treatment of renal function impairment, but also for its prevention. Thus, potentially modifiable risk factors identification for AKI prevention is of evident significance. Therefore, the second purpose of the current study was to analyze possible risk factors for AKI development after PTx in PHPT patients.

Each patient who will undergo surgical treatment for PHPT inevitably face the combined action of a number of different risk factors for AKI. At the same time, it is not always possible to trace the relationship of AKI onset with traditional risk factors, which suggests specific factors predisposing to kidney function impairment exist in these patients. It is natural that factors directly related to the disease pathogenesis specifics, as well as to the surgical intervention specifics, are of the first interest.

Since the kidneys are main PHPT target organs, the mechanism of their damage in this disease may reveal the pathogenetic process of the postoperative function deterioration. In section 1.2.2, the current state was described on the increased PTH level action in the nephron tubular structures, which is responsible mainly for the calcium reabsorption regulation. In the proximal tubules, where about 70% of Ca^{2+} gets reabsorbed, PTH indirectly increases calciuria via the disturbances of the necessary osmotic gradient formation. In the distal straight tubule of the Henle loop, where Ca^{2+} transport is also carried out paracellularly, PTH, on the contrary, enhances Ca^{2+} reabsorption by inhibiting the protein of the process control - claudin-14. However, its most interesting effect is the regulated Ca^{2+} reabsorption in the distal parts of the nephron,

where Ca^{2+} transport is completely transepithelial and is carried out through special selective ion epithelial channels - TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup), located on the epithelial cell apical membrane. PTH is the main hormone, which regulates the activity and number of TRPV5 channels, as well as intracellular Ca^{2+} transfer to the basolateral membrane. Thus, at the distal parts of the nephron, the excessive PTH level leads to increased Ca^{2+} reabsorption. Such complex and multidirectional effect of the increased PTH level in different parts of the nephron, apparently, can be explained by the fact that the daily excretion of calcium in patients with PHPT varies widely from hypo- to hypercalciuria [182]. Disturbances of calcium reabsorption in the kidney tubules leads to such adverse renal manifestations of PHPT as nephrolithiasis, nephrocalcinosis, impaired concentrative renal function, as well as glomerular filtration rate decrease and chronic kidney disease development [5, 149], which may predispose to AKI.

Impaired Ca^{2+} reabsorption results in hypercalcemia of different severity, which is also the main laboratory manifestation of PHPT. A sharp decrease in calcium levels during surgery, along with pronounced serum PTH level decrease, were of particular interest in this study as possible specific risk factors for the postoperative AKI.

The retrospective study was conducted in order to identify the most significant risk factors for AKI in patients undergoing surgical treatment for PHPT. To achieve the study purpose the research was conducted in several stages corresponding to the specific tasks.

In accordance with the inclusion and exclusion criteria, the database of 290 observations was established. In order to increase the study objectivity, this database did not include patients with incomplete anamnesis and no data on preoperative renal function.

The median age of the operated patients was 59 years [Q_1-Q_3: 50.3; 66.8; from 17 to 86]. Women predominated among the operated patients - 93.8% (272 of 290). To assess the comorbidities, the CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) was used in Miller's modification [119]. In general, patients in the study had low comorbidity: the median of the comorbidity index, estimated the CIRS points, was 7 points [Q_1-Q_3: 5;9, from 2 to 15]. The most common concomitant diseases were arterial hypertension (64.1% of patients), chronic heart failure (45.2%). Coronary heart disease, diabetes mellitus and

anemia were much less common (10.7%, 9.7% and 9.3%, respectively). The prevalence of diabetes mellitus among patients in the study population was small and comprised up to 9.7% (28 of 290).

Increased AKI risk is naturally expected in patients with pre-existing chronic kidney disease. CKD was diagnosed in 41 of 290 patients (14.1%). To assess renal function before surgery, the CKD-EPI formula for the glomerular filtration rate calculation was used [202].

In most cases (82.4%), patients who were prescribed surgical treatment of PHPT had the manifest disease form. The most common visceral manifestations were urolithiasis (52.4%), cholelithiasis (27.2%), peptic ulcer disease was much less common (9.7% of cases). Osteopenia, which was determined by BMD at any of the three skeleton points (radius, femur or spine) of less than -1 SD according to the T-score, was noted in 87.3% of patients. At the same time, the low-energy fractures anamnesis was observed in 19.3% of patients.

The mean preoperative serum PTH, ionized and total calcium levels in patients were 14.85 pmol/L [Q_1-Q_3: 10.8; 21.4; from 2.5 to 433], 1.45 mmol/L [Q_1-Q_3: 1.35; 1.55; from 1.15 to 2.23] and 2.73 mmol/L [Q_1-Q_3:2.6; 2.9; from 2.12 to 3.78] respectively. In 15.9% of patients asymptomatic PHPT phenotype was observed, 1.7% had normocalciemic PHPT. In the majority of patients (91.4%), the cause of PHPT was solitary PTG adenoma. The median maximum linear size of the adenoma was 15 mm [Q_1-Q_3:10; 22; from 2 to 55].

Preoperative examination of patients included the collection of complaints, anamnesis morbi and evaluation of laboratory data and results of instrumental examination. All patients underwent PTG ultrasound. If additional visualization was necessary, patients were recommended to get a CT scan of the neck area with contrast, parathyroid scintigraphy. Additionally, inpatiently at the preoperative stage, all patients were assessed for serum PTH and ionized calcium levels, some patients were tested for other laboratory parameters (clinical blood test, blood creatinine) if necessary. Radiocontrast agents are known risk factors for AKI. Topical diagnosis via CT of the neck with the use of contrast was required in 16.6% of patients.

All patients enrolled in the study underwent PTx. Standard PTx was performed, with the removal of 1 or 2 affected glands. All patients underwent intraoperative monitoring of PTH level: assessment was performed before the skin incision and after the affected parathyroid removal. The criterion for the surgical intervention effectiveness, according to the Miami protocol [87], was considered a decrease in PTH level by more than 50% 10-15 minutes after the complete removal of hyperfunctioning parathyroid tissue.

All the patients were given combined endotracheal anesthesia. The median ventilation duration was 45 min [Q_1-Q_3: 35; 60, from 15 to 115]. The incidence of intraoperative SBP decrease (under 65 mm Hg) in the study population was small and reached 5.2% (15 of 290). The median of the hypotension average duration was 10 minutes [Q_1-Q_3: 10; 15].

All fragments of the removed tissue were subjected to mandatory subsequent histological examination.

Laboratory examination in the postoperative period included the determination of serum PTH and ionized calcium levels daily during 1-3 day after the surgery. Active vitamin D analogues and calcium agents were prescribed in accordance with clinical recommendations [1]. Creatinine levels were also measured daily during 1-3 day postoperatively. The diagnosis of AKI was confirmed in accordance with the KDIGO-2012 recommendations as an increase in serum creatinine level by more than 26.5 μmol/L for 48 hours (where applicable) or a 1.5-fold increase from baseline [201]. According to the KDIGO recommendations, patients were stratified by the stage determined according to the criteria for the worst stage.

If necessary, the control of fluid intake and excretion was carried out with the use of diuresis diary. Patients who were diagnosed with AKI received conservative treatment in line with the recommendations [201].

This study could be considered as the largest one among those assessing the prevalence of AKI after surgical treatment for PHPT. The incidence of AKI in the postoperative period in patients operated on for PHPT was 36.6%. Most patients (93.39% (99/106)) with AKI had stage 1 of the disease, stage 2 AKI was noted in 5.66% of patients

(6/106), stage 3 AKI developed in 1 patient of 106 (0.9%). Such unexpectedly high incidence of AKI indicates extremely high relevance of the studies, aimed at identifying risk factors for the development of this complication.

No statistically significant association was observed between AKI and patient sex: in women the incidence was 36.03% (98/272), in men - 44.44% (8/18). There was no difference in the AKI incidence by sex (m/f): RR=0.81 [95%CI 0.52; 1.49], OR=0.7 [95%CI 0.67; 1.82], p=0.64.

It is natural to expect that with age, the risk of AKI increases. Indeed, the median age in patients with AKI was significantly higher: 62.5 years [Q_1-Q_3:55; 69] vs. 58 years [Q_1-Q_3:48; 66] in patients without AKI, p = 0.0053. Elderly patients traditionally including persons 60 years of age or older had higher AKI risk compared to younger persons: RR = 1.4 [95%CI 1.04; 1.93], OR = 1.72 [95%CI 1.06; 2.83], p = 0.0265. However, as was shown in this study, this conclusion is more reliable at the cut-off value of more than 56.5 years (according to the ROC-analysis results): RR = 1.56 [95%CI 1.1; 2.2], OR=1.99 [95%CI 1.2; 3.2], p=0.0075.

No statistically significant differences was observed neither between the AKI severity and age (p=0.132), nor between the AKI form (oliguric/non-oliguric) and sex (p=0.165), nor between the AKI form and age (p=0.7)

Oliguria was naturally more common in patients with more severe AKI (stage 2 and 3). The risk of oliguria in the case of AKI progression to stage 2-3 was significantly higher: RR =14.1 [95%CI 5.07; 35.5], OR=47 [95%CI 6.4; 252.3], p<0.0001.

The risk factors assessed can be divided into 1) specific factors directly related to PHPT and surgical intervention (in the context of this study); 2) factors related to the initial kidneys status; 3) premorbid factors.

Formally significant association between BMI and AKI risk was identified (p=0.0336). However, the median difference was only 1.4 kg/m^2 [95%CI 0.1; 2.7], and therefore the clinical significance of this factor could not be assumed.

In the univariate analysis, the comorbidities severity, assessed by the CIRS, was found to be related to the AKI risk: the median scores in patients with and without AKI were 8 points [Q_1-Q_3: 6; 9, from 2 to 15] and 7 points [Q_1-Q_3: 5; 8, from 2 to 14]

respectively, p = 0.0028. Among the comorbidities, association of AKI risk with hypertension was identified, which significantly increased the risk: RR = 1.54 [95%CI 1.07; 2.28], OR = 1.91 [95%CI 1.1; 3.3], p = 0.019. Interestingly, ACEi/ARB intake increased the risk of AKI: RR = 1.54 [95%CI 1.14; 2.1], OR = 1.98 [95%CI 1.2; 3.2], p = 0.0053. However, with a more detailed analysis of the AKI risk association with ACEi/ARB in the subgroup of patients with hypertension, no drug had the statistically significant effect on the AKI risk: RR=1.2 [95%CI 0.94; 1.5], OR=1.58 [95%CI 0.86; 2.9], p=0.14. This determined the need for the multivariate analysis, the results of which are presented below.

Anemia, a known risk factor, also slightly increased the risk of AKI in the study population: RR=1.6 [95%CI 1.05; 2.2], OR=2.36 [95%CI 1.1; 5.3], p=0.0313.

Diabetes mellitus and coronary heart disease in patients did not affect the risk of AKI (p = 0.51 and p = 0.7318, respectively).

No statistically significant risk of AKI was identified caused by calcium channel blockers (p = 0.1616), beta-blockers (p = 0.1229), statins (p = 0.2915), antiplatelet drugs (p = 0.2614), metformin (p = 0.3317) or diuretics (p = 0.0677) intake as concomitant therapy.

The use of contrast agents did not significantly affect the risk of AKI (p = 0.245), which can be explained by the small volume of the contrast agent administered (100 mL).

The second group of AKI risk factors, which we assessed, were those associated with the impaired renal function.

No association was found between the baseline CKD in patients and the AKI risk [138]. The risk of AKI did not differ in patients with and without baseline CKD: RR = 1.33 [95%CI 0.88; 1.86], OR = 1.6 [95% CI 0.82; 3.04], p = 0.1601. When evaluated eGFR and AKI association, patients with eGFR of less than 60 and those with eGFR of more than 60 mL/min/1.73 m^2 were found to be at equal risk of AKI.

Proteinuria may be an important screening risk factor. The risk of AKI was significantly higher in patients with protein in the urine: RR=1.9 [95%CI 1.19; 3.54], OR=3.67 [95%CI 1.5; 8.73], p=0.0061.

Analysis of the intraoperative factors effect on the AKI risk showed intraoperative hypotension was not significantly associated with the risk. The medians of the minimum SBP values in patients with and without AKI did not differ statistically significantly: 72 mmHg [Q_1-Q_3: 68; 78] vs 73 mmHg [Q_1-Q_3: 70; 78], p = 0.33.

The third group of risk factors analyzed were those associated with PHPT.

When analyzing the preoperative PTH level association with the AKI risk, the mean PTH concentration in patients with AKI was found to be significantly higher: 17.75 pmol/L [Q_1-Q_3: 12; 24.2] versus 13.8 pmol/L [Q_1-Q_3: 10.2; 19.6] in patients without AKI, p=0.0004. According to the ROC analysis results, the optimal cut-off value was 16.95 pmol/L. Patients with the baseline PTH level of more than 16.95 pmol/L have higher AKI risk: RR = 1.45 [95%CI 1.2; 1.8], OR = 2.66 [95%CI 1.62; 4.3], p<0.0001.

Higher PTH levels were naturally observed in patients with a large volume of removed parathyroid tissue (ρ=0.353 [95%CI 0.25; 0.45], p<0.0001), as well as adenoma weight (ρ=0.505 [95%CI 0.37; 0.62], p<0.0001) and its maximum linear size (ρ=0.353 [95%CI 0.24; 0.45], p<0.0001). At the same time, the maximum PTG linear size in most convenient for use in routine clinical practice. The optimal cut-off value of the PTG linear size was 16.5 mm. With the initial adenoma size of more than 16.5 mm, the risk of AKI increased: RR = 1.31 [95%CI 1.09; 1.59], OR = 2.04 [95%CI 1.26; 2.6], p = 0.0037.

PTx naturally led to a decrease in PTH level within 1 day after the surgery (p<0.0001). At the same time, a degree of the decrease was largely determined by the preoperational PTH levels (ρ = 0.96 [95%CI 0.95; 0.97], p<0.0001). Thus, high before/after surgery PTH levels difference was also associated with the risk of AKI (p<0.0001). Patients with ΔPTH greater than 15.55 pmol/L have higher AKI risk: RR=1.49 [95%CI 1.22; 1.86], OR=2.77 [95%CI 1.67; 4.53], p<0.0001.

Patients with high PTH levels had higher preoperative levels of both total (p<0.0001) and ionized calcium (p<0.0001). At the same time, pre-PTx total calcium level correlated closer with PTH level before the surgery than ionized calcium - p=0.0134. The univariate analysis showed that despite the total serum calcium levels before the surgery were slightly higher in patients with AKI (2.83±0.29 mmol/L versus 2.71±0.22 mmol/L in patients without AKI) and the differences were formally statistically

significant (p = 0.0158), the mean difference was only 0.113 mmol/L. However, in patients with moderate and severe hypercalcemia (according to the National Recommendations), the risk of AKI was significantly increased: RR = 1.91 [95%CI 1.22; 2.69], OR = 4.28 [95%CI 1.39; 11.38], p = 0.0092. Comparing the mean ionized calcium levels in patients with and without AKI, statistically significant differences were not observed (p = 0.496).

PTx led to a statistically significant decrease in serum ionized calcium levels within 1 day (p<0.0001). No statistically significant relationship was demonstrated for the degree ionized calcium decrease and the Aki risk (p = 0.3706).

Long-term PHPT leads to the bone or visceral manifestations, which indicate indirectly the disease duration and severity. In this regard, greater incidence of AKI in patients with manifest hyperparathyroidism is naturally expected. However, this assumption was not confirmed in this study: the risk of AKI was not associated with the PHPT phenotype (manifest, mild or normocalciemic) - p = 0.3099; and wasn't increased by typical concomitant diseases/conditions like urolithiasis, cholelithiasis, peptic ulcer, osteopenia (estimated by the T-score) or fractures history: p = 0.248, p = 0.1817, p = 0.7632, p = 0.81, p = 0.2754, respectively. Therefore, the risk of AKI is equal for all the PHPT patients, regardless of the organ damage.

Thus, the univariate analysis showed patient age, BMI, comorbidity, arterial hypertension and anemia anamnesis, proteinuria, preoperative PTH level and high before/after surgery PTH level difference, parathyroid adenoma linear size, as well as preoperative total serum calcium level were statistically significant risk factors for AKI after PTx

[4]. However, many of these factors are interrelated, so multifactorial analysis is needed.

In general, the logical construction of multivariate analysis resembled the univariate analysis results, but also allowed to assess the combined effect of several factors on AKI risk. For each group of factors, several regression models were consistently built in accordance with certain clinical hypotheses. Among the non-specific risk factors (Table 4.1), age had statistically significant effect on the AKI risk (OR 1.03

[95%CI 1.01-1.06], p=0.018), as well as had BMI (OR 1.06 [95%CI 1.01-1.12], p=0.018), which is broadly consistent with univariate analysis. It is noteworthy the comorbidities expressed indirectly in the CIRS points, were not associated with the AKI risk (p = 0.66), in contrast to the results of the univariate analysis (p = 0.0028). Thus, it can be concluded that after adjusting for other risk factors, the comorbidities are not associated with renal function impairment in the postoperative period. This is confirmed by Table 4.2, where the comorbidities represented not by the scale points, but by individual nosologies, as well as by Table 4.3, where the list of nosologies was supplemented by CKD. The independent factors of AKI risk are age, BMI and anemia (taking into account the presence of hypertension, cardiac ischemia, CHF, DM, COPD and CKD).

Another group of comorbidities that could potentially affect the risk of AKI are those directly related to PHPT and indirectly reflecting its severity. These factors are urolithiasis (OR 5.37 [95%CI 1.53-18.84], p=0.009), low-energy fractures (OR 5.6 [95%CI 1.4-22.4], p=0.015) and BMD (OR 1.9 [95%CI 1.19-3.03], p = 0.007), but not cholelithiasis and ulcerative disease (Table 4.4). Thus, the patients with a longer history of PHPT and "classical" disease target organs damage (kidneys and skeletal system, but not the gastrointestinal tract) are at higher AKI risk. Multivariate analysis provides more comprehensive assessment of the above factors contribution compared to the univariate analysis.

Among the factors, which directly reflect renal function or affect it, the most important ones are CKD anamnesis, urolithiasis, and proteinuria reflecting indirectly pre-existing chronic tubular damage, as well as contrast agents use - Table 4.5. Significant factors were age (OR 1.03 [95%CI 1.01-1.06], p = 0.013) and proteinuria (OR 3.45 [95%CI 1.34-8.93], p = 0.011), but not CKD anamnesis, urolithiasis and contrast agents use, which generally corresponds to the univariate analysis results. It is noteworthy that in this case urolithiasis was not a statistically significant risk factor (compared to Table 4.4), which can probably be explained by the presence of more significant factors in the model. With eGFR included in the model instead of age and CKD anamnesis (since eGFR indirectly takes into account both of these factors), only proteinuria remained a significant risk factor (OR 3.66 [95%CI 1.44-9.3], p=0.006) – Table 4.6.

Renal function in the postoperative period may be affected by ACEi/ARB and calcium channel blockers intake due to their effect on intrarenal blood flow by vasodilatation of efferent and afferent glomerular arterioles, respectively. When ACEi/ARB were included in the model, both their intake and proteinuria were the significant risk factors for AKI (OR 2.84 [95%CI 1.58-5.12], p=0.001 and OR 4.31 [95%CI 1.64-11.35], p=0.003, respectively) - Table 4.7. At the same time, CCB included in the model instead of ACEi/ARB was not associated with the risk of AKI - Table 4.8. In addition, diuretics intake was also the significant AKI risk factor (OR 2.23 [95%CI 1.11-4.44], p = 0.023) - Table 4.9. When both ACEi/ARB and diuretics were included in the model, ACEi/ARB intake and proteinuria remained significant risk factors for AKI (OR 2.53 [95%CI 1.35-4.74], p=0.004 and OR 4.26 [95%CI 1.61-11.3], p=0.003 respectively), but not diuretics intake - Table 4.10.

Statins are suggested to have a protective effect for the postoperative AKI [191]. However, this hypothesis was not confirmed in the study population - Table 4.11.

Intraoperative hypotension, along with ACEi/ARB intake, may have a synergistic adverse effect on intrarenal blood flow, and therefore it is advisable to consider them in combination. As follows from Table 4.12, proteinuria and ACEi/ARB intake (OR 4.29 [95% CI 1.61-11.4], p=0.004 and OR 2.83 [95%CI 1.57-5.11], p=0.001, respectively) remained significant factors, but not IOH. In the univariate analysis, IOH also did not increase the risk of AKI.

In the full model, taking into account both renal and intraoperative factors, eGFR (OR 1.02 [95%CI 1.0-1.04], p=0.035) and ACEi/ARB intake (OR 2.72 [95%CI 1.5-4.95], p=0.001) remained significant ones - Table 4.13.

As was shown in Chapter 3, the most important risk factors associated with PHPT are serum PTH and calcium levels. Since only ionized serum calcium level was measured in the postoperative period, this indicator was used in the regression model presented in Table 4.14. However, it was not statistically significantly associated with AKI risk, in contrast to PTH level (OR 1.03 [95%CI 1.01-1.05], p = 0.002). Adenoma size included in the model did not qualitatively change this conclusion (Table 4.15), as well as the inclusion of such factors as hydration and calcium supplements in the postoperative

period (Table 4.16). Thus, the most significant PHPT-associated risk factor for AKI is the absolute values of preoperative PTH concentration and the disease severity [3], which generally corresponds to the univariate analysis results. In addition, high total calcium levels were associated with the risk of postoperative AKI in the univariate analysis.

One of the most important tasks of this study was to predict the risk of AKI.

The logistic regression model was built including the main risk factors identified in the univariate and multivariate analyses – Table 4.17. This model could be simplified without any statistically significant deterioration in its quality – Table 4.18. Proteinuria, arterial hypertension, baseline eGFR, preoperative serum PTH and total calcium levels were the most significant predictors providing the best diagnostic ability in the reduced model, but not age, BMI or ACEi/ARB intake [139]. This model has acceptable prognostic value: the area under the ROC-curve of the values predicted by the model was 0.79 [95%CI 0.695; 0.884], $p<0.001$.

It is noteworthy the eGFR had an unobvious relationship with the AKI risk, namely, with eGFR increase, the risk of AKI increases. Various risk factors are naturally expected for patients with preserved and reduced renal function. In this regard, the risk factors in these patient groups were additionally analyzed.

At the first stage, risk factors in a group of patients with preserved renal function were analyzed.

The logistic regression model was built – Table 4.19, and further simplified it without any statistically significant deterioration of its quality – Table 4.20. In patients with preserved renal function (eGFR≥60 mL/min/1.73 m2) proteinuria, arterial hypertension, baseline eGFR, preoperative serum PTH and total calcium levels remained important risk factors for AKI. The reduced model has acceptable prognostic value: the area under the ROC-curve of the values predicted by the model was 0.793 [95% CI 0.691; 0.894], $p<0.0001$. In this case, categorical predictors (proteinuria and hypertension) had approximately the same effect on the AKI risk. To compare the quantitative predictors contribution, the standardization procedure was applied. As can be seen from Table 4.21, the preoperative PTH level most strongly affects the AKI risk. Preoperative eGFR is another important AKI risk factor. According to Tables 4.20 and 4.21, there is a

paradoxical relationship between eGFR and the AKI risk, namely: with eGFR increase, the risk of AKI increases.

A similar pattern was noted earlier in a study by Tonelli et al., which included more than 920,000 patients – eGFR level of more than 90 mL/min/1.73 m^2 was associated with higher adverse events rate (all-cause mortality, cardiovascular events, doubling of serum creatinine level during the follow-up period) [175]. The authors suggest that this observation may reflect faster CKD progression, which manifests as hyperfiltration at the initial stage. For patients included in current study, this is even more relevant: chronic hypercalcemia leads to tubular disorders accompanied by proteinuria and impaired concentrative renal function [182], therefore the proportion of patients with baseline CKD of initial stages among those with PHPT is high. Concerning the above, it is natural that proteinuria is a risk factor for AKI in patients with preserved, but not reduced renal function.

Thus, it is possible to estimate of AKI probability after PTx in patients with PHPT and preserved renal function with the equation:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = 1{,}41 * x_1 + 1{,}5 * x_2 + 0{,}07 * x_3 + 0{,}07 * x_4 + 2{,}76 * x_5 - 15{,}56\,,$$

where P is the AKI probability, x_1 is proteinuria (yes/not), x_2 is arterial hypertension (yes/no), x_3 is eGFR before surgery (mL/min/1.73 m^2), x_4 is PTH level before surgery (pmol/L), x_5 is total calcium level before surgery (mmol/L).

The optimal cut-off value of the predicted AKI probability for the reduced model was >0.58, which corresponds to the Youden index of 0.525. Based on this value, it is possible to identify individuals with a high risk of AKI in the postoperative period after PTx.

When analyzing the data presented in Table 4.20, it becomes obvious the preoperative serum PTH level is the main modifiable risk factor for AKI. In this regard,

the preoperative management strategy for this group of patients could be improved by reducing PTH level before surgery to optimal or suboptimal values.

At the second stage, risk factors in patients with reduced renal function were evaluated. The logistic regression model was built – Table 4.22, and further simplified without any statistically significant deterioration in its quality – Table 4.23. In patients with reduced renal function (eGFR of less than 60 mL/min/1.73 $m^{2)}$, BMI, ACEi/ARB intake and preoperative serum PTH level remained important AKI risk factors. Importantly, the initial eGFR was not associated with AKI risk in patients with reduced renal function. In other words, the risk of postoperative AKI for this patients category is the same, regardless of the initial CKD stage. The reduced model has acceptable prognostic value: the area under the ROC curve of the values predicted by the model was 0.84 [95%CI 0.729; 0.951], p<0.001. To compare the quantitative predictors contribution, the standardization procedure was also applied. As could be seen from Table 4.24, preoperative PTH level most strongly affects the AKI risk.

Thus, it is possible to estimate AKI probability after PTx in patients with PHPT and reduced renal function with the equation:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$
$$z = 0{,}15 * x_1 + 1{,}38 * x_2 + 0{,}05 * x_3 - 7{,}15 ,$$

where P is the AKI probability, x_1 is the BMI ($kg/m^{2)}$, x_2 is the ACEi/ARB intake (yes / no), x_3 is PTH level before surgery (pmol/L).

The optimal cut-off value of AKI predicted probability for the reduced model is > 0.439, which corresponds to the Youden index of 0.589. Based on this, it is possible to identify persons with a high risk of AKI in the postoperative period after PTx.

When analyzing the data presented in Table 4.22, it becomes obvious that potentially modifiable risk factors for AKI are preoperative serum PTH level and ACEi/ARB intake. In this regard, the preoperative management strategy for this group of

patients could be improved by reducing PTH level before surgery to optimal or suboptimal values, and it is also advisable to discontinue temporarily ACEi/ARB treatments before surgery and switched a patient to other group of antihypertensive drugs (calcium channel blockers, beta-blockers). BMI could be formally considered as a modifiable risk factor, although it is obvious BMI is extremely difficult to change in a short time. In this regard, special caution should be taken for possible AKI in persons with a BMI above 27.8 kg/m^2 cut-off.

Prospects for further research on the dissertation thesis topic are determined both by the limited knowledge about the topic and the study limitations. Firstly, the study was designed as a retrospective single-center one. Secondly, due to the study retrospective nature, pre- and postoperative creatinine levels determination was carried out in different laboratories for some patients, which could affect the results. We also had no opportunity to assess such an important factor as calciuria to affect the AKI risk. Thirdly, the method proposed to predict the AKI risk needs external validation. Fourth, the approaches for preoperative patients' management optimization identified in this study in order to reduce the post-operative AKI incidence of postoperative AKI should be investigated in further prospective studies to prove their effectiveness.

CONCLUSIONS

1. The prevalence of acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism according to the study results is 36.6%, which is significantly higher than expected.

2. Independent risk factors for acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism are: age, body mass index, anemia, low-energy fractures in the anamnesis, bone mineral density, proteinuria, ACE/ARB intake, parathyroid hormone preoperative.

3. The risk of acute kidney injury in PTx postoperative period can be estimated using the proposed method with an accuracy of 79.31% for patients with preserved initial renal function and 78.43% for patients with reduced renal function.

4. The data obtained allows patients stratification based on AKI risk that largely determines the features of preoperative preparation and postoperative management of patients.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. The high risk of acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism should be undoubtedly considered, risk factors for this complication should be identified when planning PTx.

2. The risk factors identified for acute kidney injury should be taken into account with special attention to modifiable risk factors: body mass index, anemia, use of ACE/ARB, preoperative PTH level.

3. The method developed for predicting acute kidney injury is feasible for PTx preoperative preparation.

4. The possibility of temporary ACEi/ARB withdrawal and replacement with another antihypertensive drug before surgery should be considered when planning a PTx, as well as reducing the preoperative PTH level by prescribing calcimimetic drugs in case of serum PTH level of more than 16.95 pmol/L.

LIST OF ABBREVIATIONS

95% CI - 95% confidence interval

ACEi – angiotensin converting enzyme inhibitors

AH – arterial hypertension

AKI – acute kidney injury

ARB - angiotensin receptor blockers

ARF - acute renal failure

AUC-ROC – area under the ROC curve

BMD - bone mineral density

BMI – body mass index

CAD - coronary artery disease

CCB - calcium channel blockers

CHF - chronic heart failure

CIRS - cumulative illness rating scale

CKD – chronic kidney disease

CT - computed tomography

GFR – glomerular filtration rate

eGFR – estimated glomerular filtration rate

FGF-23 – fibroblast growth factor-23

GD - gallstone disease

IOH - intraoperative hypotension

MBP – mean blood pressure

MV - mechanical ventilation

NYHA - New York Heart Association

OR – odds ratio

PHPT – primary hyperparathyroidism

PTG – parathyroid gland

PTH – parathyroid hormone

PTx – parathyroidectomy

RR – relative risk

RRT – renal replacement therapy

SBA – screening balance accuracy

SD – standard deviation

TAL - thick ascending limb

REFERENCES

In Russian:

1. Dedov I.I. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, N.G. Mokrysheva, L.Ya. Rozhinskaya, N.S. Kusnezov, E.A. Pigarova, A.K. Eremkina, L.V. Egshatyan, E.O. Mamedova, Yu.A. Krupinova // Problems of Endocrinology.- 2016.- Vol. 62, № 6.- P. 40-77.
2. Mokrysheva N.G. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. / N.G. Mokrysheva, L.I. Rozhinskaia, E.V. Peretokina, L.G. Rostomian, S.S. Mirnaia, V.S. Pronin, N.V. Markina, E.N. Shebesheva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov // Problems of Endocrinology.- 2012.- Vol. 58, № 5.- P. 16-20.
3. Parshina E.V. Multivariate analysis of the causes of acute renal injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. / E.V. Parshina, A.B. Zulkarnaev, S.S. Mikhaylova, P.N. Kislyy, R.A. Chernikov // Nephrol Dial.- 2020.- Vol. 22 , № 3.- P. 372-382.
4. Parshina E.V. Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: prevalence and risk factors. / E.V. Parshina, A.B. Zulkarnaev, S.S. Mikhaylova, P.N. Kislyy, R.A. Chernikov // Nephrol Dial.- 2020.- Vol. 22, № 4.- P. 496-505.
5. Parshina E.V. Renal tubular calcium transport, physiology and clinical significance: terra «cognita». / E.V. Parshina // Nephrol Dial.- 2020.- Vol. 22 , № 2.- P. 170-180.

In English:

6. Adam M.A. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. / M.A. Adam, B.R. Untch, M.E. Danko, S. Stinnett, D. Dixit, J. Koh, J.R. Marks, J.A. Olson Jr // J Clin Endocrinol Metab.- 2010.- Vol. 95, № 11.- P. 4917-4924.

7. Adami S. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. / S. Adami, C. Marcocci, D. Gatti // J Bone Miner Res.- 2002.- Vol. 17 Suppl 2.- P. 18-23.
8. Albright F. The parathyroid glands and metabolic bone disease. / F. Albright, E.C. Reifenstein // Ulster Med J.- 1950.- Vol. 19, № 1.- P. 130-131.
9. Alexander R.T. Paracellular calcium transport across renal and intestinal epithelia. / R.T. Alexander, J. Rievaj, H. Dimke // Biochem Cell Biol.- 2014.- Vol. 92, № 6.- P. 467-480
10. Amasheh S. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. / S. Amasheh, N. Meiri, A.H. Gitter, T. Schöneberg, J. Mankertz, J.D. Schulzke, M. Fromm // J Cell Sci.- 2002.- Vol. 115, № Pt 24.- P. 4969-4976.
11. Andrukhova O. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. / O. Andrukhova, A. Smorodchenko, M. Egerbacher, C. Streicher, U. Zeitz, R. Goetz, V. Shalhoub, M. Mohammadi, E.E. Pohl, B. Lanske, R.G. Erben // EMBO J.- 2014.- Vol. 33, № 3.- P. 229-246.
12. Applewhite M.K. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. / M.K. Applewhite, D.F. Schneider // Oncologist.- 2014.- Vol. 19, № 9.- P. 919-929.
13. Arya A.K. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. / A.K. Arya, S.K. Bhadada, S. Mukherjee, P. Singh, S.S. Rana, D. Dahiya, A. Sood, U.N. Saikia, M. Prakash, D.K. Bhasin, A. Behera, R. Walia, A. Bhansali // Indian J Med Res.- 2018.- Vol. 148, № 6.- P. 721-727.
14. Bagshaw S.M. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. / S.M. Bagshaw, C. George, I. Dinu, R. Bellomo // Nephrol Dial Transplant.- 2008.- Vol. 23, № 4.- P. 1203-1210.
15. Bandeira F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. / F. Bandeira, N.E. Cusano, B.C. Silva, S. Cassibba, C.B Almeid.a, V.C. Machado, J.P. Bilezikian // Arq Bras Endocrinol Metabol.- 2014.- Vol. 58, № 5.- P. 553-561.
16. Bandeira F. Hyperparathyroidism and Bone Health. / F. Bandeira, S. Cassibba // Curr Rheumatol Rep.- 2015.- Vol. 17, № 7.- 48.

17. Bell N.H. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. / N.H. Bell // J Clin Invest.- 2003.- Vol. 111, № 8.- P. 1120-1122.
18. Bellomo R. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum, R.L. Mehta, P. Palevsky // Crit Care.- 2004.- Vol. 8, № 4.- P. 204-212.
19. Bellomo R. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. / R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco // Intensive Care Med.- 2007.- Vol. 33, № 3.- P. 409-413.
20. Benhami A. Ambulatory surgery under local anesthesia for parathyroid adenoma: Feasibility and outcome. / A. Benhami, E. Chuffart, N. Christou, S. Liva-Yonnet, M. Mathonnet // J Visc Surg.- 2018.- Vol. 155, № 4.- P. 253-258.
21. Bhadada SK. High prevalence of cholelithiasis in primary hyperparathyroidism: a retrospective analysis of 120 cases. / S.K. Bhadada, A. Bhansali, V.N. Shah, A. Behera, M. Ravikiran, R. Santosh // Indian J Gastroenterol.- 2011.- Vol. 30, № 2.- P. 100-101.
22. Bihorac A. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. / A. Bihorac, S. Yavas, S. Subbiah, C.E. Hobson, J.D. Schold, A. Gabrielli, A.J. Layon, M.S. Segal // Ann Surg.- 2009.- Vol. 249, № 5.- P. 851-858.
23. Bilezikian J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. / J.P. Bilezikian, M.L. Brandi, R. Eastell, S.J. Silverberg, R. Udelsman, C. Marcocci, J.T. Potts Jr // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 10.- P. 3561-3569.
24. Bilezikian J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. / J.P. Bilezikian, A.A. Khan, J.T. Jr Potts; Third International Workshop on the

Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism // J Clin Endocrinol Metab.- 2009.- Vol. 94, № 2.- P. 335-339.

25. Bilezikian J.P. Hyperparathyroidism. / J.P. Bilezikian, L. Bandeira, A. Khan, N.E. Cusano // Lancet.- 2018.- Vol. 391, № 10116.- P. 168-178.
26. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. / J.P. Bilezikian, N.E. Cusano, A.A. Khan, J.M. Liu, C. Marcocci, F. Bandeira // Nat Rev Dis Primers.- 2016.- Vol. 2.- 16033.
27. Blaine J. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. / J. Blaine, M. Chonchol, M. Levi // Clin J Am Soc Nephrol.- 2015.- Vol. 10, № 7.- P. 1257-1272.
28. Boehm B.O. The parathyroid as a target for radiation damage. / B.O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J.W. Dietrich // N Engl J Med.- 2011.- Vol. 365, № 7.- P. 676-678.
29. Brini M. The plasma membrane Ca^{2+} ATPase and the plasma membrane sodium calcium exchanger cooperate in the regulation of cell calcium. / M. Brini, E. Carafoli // Cold Spring Harb Perspect Biol.- 2011.- Vol. 3, № 2.- a004168.
30. Brown J.R. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. / J.R. Brown, R.P. Cochran, T.A. MacKenzie, A.P. Furnary, K.S. Kunzelman, C.S. Ross, C.W. Langner, D.C. Charlesworth, B.J. Leavitt, L.J. Dacey, R.E. Helm, J.H. Braxton, R.A. Clough, R.F. Dunton, G.T. O'Connor; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group // Ann Thorac Surg.- 2008.- Vol. 86, № 1.- P. 4-11.
31. Brunaud L. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. / L. Brunaud, A. Germain, R. Zarnegar, M. Rancier, S. Alrasheedi, C. Caillard, A. Ayav, G. Weryha, E. Mirallie, L. Bresler // Surgery.- 2009.- Vol. 146, № 6.- P. 1035-1041.
32. Calì T. Regulation of Cell Calcium and Role of Plasma Membrane Calcium ATPases. / T. Calì, M. Brini, E. Carafoli // Int Rev Cell Mol Biol.- 2017.- Vol. 332.- P. 259-296.

33. Castellano E. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: a comparison between silent and symptomatic patients. / E. Castellano, R. Attanasio, A. Latina, G.L. Visconti, S. Cassibba, G. Borretta // Endocr Pract.- 2017.- Vol. 23, № 2.- P. 157-162.
34. Cha S.K. Protein kinase C inhibits caveolae-mediated endocytosis of TRPV5. / S.K. Cha, T. Wu, C.L. Huang // Am J Physiol Renal Physiol.- 2008.- Vol. 294, № 5.- P. 1212-1221.
35. Cha S.K. WNK4 kinase stimulates caveola-mediated endocytosis of TRPV5 amplifying the dynamic range of regulation of the channel by protein kinase C. / S.K. Cha, C.L. Huang // J Biol Chem.- 2010.- Vol. 285, № 9.- P. 6604-6611.
36. Chertow G.M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. / G.M. Chertow, E. Burdick, M. Honour, J.V. Bonventre, D.W. Bates // J Am Soc Nephrol.- 2005.- Vol. 16, № 11.- P. 3365-3370.
37. Chiodini I. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. / I. Chiodini, E. Cairoli, S. Palmieri, J. Pepe, M.D. Walker // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 6.- P. 805-820.
38. Cipriani C. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. / C. Cipriani, F. Biamonte, A.G. Costa, C. Zhang, P. Biondi, D. Diacinti, J. Pepe, S. Piemonte, A. Scillitani, S. Minisola, J.P. Bilezikian // J Clin Endocrinol Metab.- 2015.- Vol. 100, № 4.- P. 1309-1315.
39. Coca S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. / S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh // Kidney Int.- 2012.- Vol. 81, № 5.- P. 442-448.
40. Cong X. Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. / X. Cong, L. Shen, X. Gu // Urolithiasis.- 2018.- Vol. 46, № 5.- P. 453-457.
41. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. / O. Cope // N Engl J Med.- 1966.- Vol. 274, № 21.- P. 1174-1182.

42. Corbetta S. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. / S. Corbetta, A. Baccarelli, A. Aroldi, L. Vicentini, G.B. Fogazzi, C. Eller-Vainicher, C. Ponticelli, P. Beck-Peccoz, A. Spada // J Endocrinol Invest.- 2005.- Vol. 28, № 2.- P. 122-128.
43. Corleto V.D. Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study. / V.D. Corleto, S. Minisola, A. Moretti, C. Damiani, C. Grossi, S. Ciardi, G. D'Ambra, C. Bordi, R. Strom, G. Spagna, G. Delle Fave, B. Annibale // J Clin Endocrinol Metab.- 1999.- Vol. 84, № 12.- P. 4554-4558.
44. Cvijovic G. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism - an never ending story? / G. Cvijovic, D. Micic, A. Kendereski, N. Milic, S. Zoric, M. Sumarac-Dumanovic, D. Stamenkovic-Pejkovic, S. Polovina, D. Jeremic, A. Gligic // Exp Clin Endocrinol Diabetes.- 2015.- Vol. 123, № 6.- P. 336-341.
45. Davies D.R. Complications after parathyroidectomy. Fractures from low calcium and magnesium convulsions. / D.R. Davies, M. Friedman // J Bone Joint Surg Br.- 1966.- Vol. 48, № 1.- P. 117-126.
46. de Groot T. Molecular mechanisms of calmodulin action on TRPV5 and modulation by parathyroid hormone. / T. de Groot, N.V. Kovalevskaya, S. Verkaart, N. Schilderink, M. Felici, E.A. van der Hagen, R.J. Bindels, G.W. Vuister, J.G. Hoenderop // Mol Cell Biol.- 2011.- Vol. 31, № 14.- P. 2845-2853.
47. de Groot T. Parathyroid hormone activates TRPV5 via PKA-dependent phosphorylation. / T. de Groot, K. Lee, M. Langeslag, Q. Xi, K. Jalink, R.J. Bindels, J.G. Hoenderop // J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 20, № 8.- P. 1693-1704.
48. De Lucia F. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. / F. De Lucia, S. Minisola, E. Romagnoli, J. Pepe, C. Cipriani, A. Scillitani, N. Parikh, D.S. Rao // J Endocrinol Invest.- 2013.- Vol. 36, № 2.- P. 123-126.

49. Dempster D.W. Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism. / D.W. Dempster, R. Müller, H. Zhou, T. Kohler, E. Shane, M. Parisien, S.J. Silverberg, J.P. Bilezikian // Bone.- 2007.- Vol. 41, № 1.- P. 19-24.

50. Dillon M.L. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. / M.L. Dillon, L.A. Frazee // Am J Ther.- 2011.- Vol. 18, № 4.- P. 313-322.

51. Dimke H. Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. / H. Dimke, P. Desai, J. Borovac, A. Lau, W. Pan, R.T. Alexander // Am J Physiol Renal Physiol.- 2013.- Vol. 304, № 6.- P. 761-769.

52. Edwards A. A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. / A. Edwards, O. Bonny // Am J Physiol Renal Physiol.- 2018.- Vol. 315, № 4.- P. 942-953.

53. Egan R. J. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective cohort study. / R.J. Egan, F. Dewi, R. Arkell, J. Ansell, S. Zouwail, D. Scott-Coombes, M. Stechman // International Journal of Surgery.- 2016.- Vol. 27.- P. 138-141

54. Egan R.J. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. / R.J. Egan, D.M. Scott-Coombes // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 6.- P. 847-859.

55. Ejlsmark-Svensson H. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. / H. Ejlsmark-Svensson, L. Rolighed, L. Rejnmark // J Clin Endocrinol Metab.- 2019.- Vol. 104, № 8.- P. 3223-3232.

56. Ejlsmark-Svensson H. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. / H. Ejlsmark-Svensson, L.S. Bislev, L. Rolighed, T. Sikjaer, L. Rejnmark // J Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 103, № 9.- P. 3574-3583.

57. Ejlsmark-Svensson H. Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. / H. Ejlsmark-Svensson, L.S.

Bislev, S. Lajlev, T. Harsløf, L. Rolighed, T. Sikjaer, L. Rejnmark // J Bone Miner Res.- 2018.- Vol. 33, № 9.- P. 1657-1664.

58. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury. / G. Eknoyan // Adv Chronic Kidney Dis.- 2008.- Vol. 15, № 3.- P. 308-313.

59. Eller-Vainicher C. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. / C. Eller-Vainicher, S. Palmieri, E. Cairoli, G. Goggi, A. Scillitani, M. Arosio, A. Falchetti, I. Chiodini // J Am Geriatr Soc.- 2018.- Vol. 66, № 3.- P. 518-524.

60. Erben R.G. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. / R.G. Erben, O. Andrukhova // Bone.- 2017.- Vol. 100.- P. 62-68.

61. Ermetici F. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. / F. Ermetici, M. Filopanti, U. Verga, E. Passeri, G. Dito, A.E. Malavazos, C. Mapelli, M.E. Raggi, A. Spada, S. Corbetta // Eur J Endocrinol.- 2015.- Vol. 173, № 4.- P. 441-446.

62. Eufrazino C. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. / C. Eufrazino, A. Veras, F. Bandeira // Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.- 2013.- Vol. 6.- P. 69-74.

63. Evenepoel P. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. / P. Evenepoel, K. Claes, D. Kuypers, B. Maes, Y. Vanrenterghem // Nephrol Dial Transplant.- 2005.- Vol. 20, № 8.- P. 1714-1720.

64. Evenepoel P. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. / P. Evenepoel, K. Claes, D.R. Kuypers, F. Debruyne, Y. Vanrenterghem // Nephrol Dial Transplant.- 2007.- Vol. 22, № 6.- P. 1730-1737.

65. Farquhar MG. The glomerular basement membrane: not gone, just forgotten. / M.G. Farquhar // J Clin Invest.- 2006.- Vol. 116, № 8.- P. 2090-2093.

66. Faucheux C. Nuclear localization of type I parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptors in deer antler osteoclasts: evidence for parathyroid hormone-related protein and receptor activator of NF-kappaB-

dependent effects on osteoclast formation in regenerating mammalian bone. / C. Faucheux, M.A. Horton, J.S. Price // J Bone Miner Res.- 2002.- Vol. 17, № 3.- P. 455-464.

67. Feldstein C.A. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. / C.A. Feldstein, M. Akopian, D. Pietrobelli, A. Olivieri, D. Garrido // Clin Exp Hypertens.- 2010.- Vol. 32, № 3.- P. 154-158.
68. Fraser W.D. Hyperparathyroidism. / W.D. Fraser // Lancet.- 2009.- Vol. 374, № 9684.- P. 145-158.
69. Gammelager H. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. / H. Gammelager, C.F. Christiansen, M.B. Johansen, E. Tønnesen, B. Jespersen, H.T. Sørensen // Crit Care.- 2014.- Vol. 18, № 5.- 492.
70. Gianotti L. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism. / L. Gianotti, F. Tassone, F. Cesario, A. Pia, P. Razzore, G. Magro, A. Piovesan, G. Borretta // J Clin Endocrinol Metab.- 2006.- Vol. 91, № 8.- P. 3011-3016.
71. Gong Y. Claudin-14 regulates renal Ca^{++} transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. / Y. Gong, V. Renigunta, N. Himmerkus, J. Zhang, A. Renigunta, M. Bleich, J. Hou // EMBO J.- 2012.- Vol. 31, № 8.- P. 1999-2012.
72. Graciolli F.G. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. / F.G. Graciolli, K.R. Neves, F. Barreto, D.V. Barreto, L.M. Dos Reis, M.E. Canziani, Y. Sabbagh, A.B. Carvalho, V. Jorgetti, R.M. Elias, S. Schiavi, R.M.A. Moysés // Kidney Int.- 2017.- Vol. 91, № 6.- P. 1436-1446.
73. Graff-Baker A.N. Parathyroidectomy for Patients With Primary Hyperparathyroidism and Associations With Hypertension. / A.N. Graff-Baker, L.T. Bridges, Q. Chen, M.B. Faries, M. Said // JAMA Surg.- 2020.- Vol. 155, № 1.- P. 32-39.

74. Guo Y. Parathyroid hormone induces epithelial-to-mesenchymal transition via the Wnt/β-catenin signaling pathway in human renal proximal tubular cells. / Y. Guo, Z. Li, R. Ding, H. Li, L. Zhang, W. Yuan, Y. Wang // Int J Clin Exp Pathol.- 2014.- Vol. 7, № 9.- P. 5978-5987.

75. Gurevich Y. Possible prevention of hungry bone syndrome following parathyroidectomy by preoperative use of pamidronate. / Y. Gurevich, L. Poretsky // Otolaryngol Head Neck Surg.- 2008.- Vol. 138, № 3.- P. 403-404.

76. Heath H. 3rd. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. / H. 3rd Heath, S.F. Hodgson, M.A. Kennedy // N Engl J Med.- 1980.- Vol. 302, № 4.- P. 189-193.

77. Hendrickson C.D. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? / C.D. Hendrickson, D.J. Castro Pereira, R.J. Comi // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 8.- P. 2646-2650.

78. Heung M. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. / M. Heung, D.E. Steffick, K. Zivin, B.W. Gillespie, T. Banerjee, C.Y. Hsu, N.R. Powe, M.E. Pavkov, D.E. Williams, R. Saran, V.B. Shahinian; Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team // Am J Kidney Dis.- 2016.- Vol. 67, № 5.- P. 742-752.

79. Hoenderop J.G. Calcium absorption across epithelia. / J.G. Hoenderop, B. Nilius, R.J. Bindels // Physiol Rev.- 2005.- Vol. 85, № 1.- P. 373-422.

80. Hoenderop J.G. Molecular identification of the apical Ca2+ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. / J.G. Hoenderop, A.W. van der Kemp, A. Hartog, S.F. van de Graaf, C.H. van Os, P.H. Willems, R.J. Bindels // J Biol Chem.- 1999.- Vol. 274, № 13.- P. 8375-8378.

81. Hoenderop J.G. Renal Ca2+ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. / J.G. Hoenderop, J.P. van Leeuwen, B.C. van der Eerden, F.F. Kersten, A.W. van der Kemp, A.M. Mérillat, J.H. Waarsing, B.C. Rossier, V. Vallon, E. Hummler, R.J. Bindels // J Clin Invest.- 2003.- Vol. 112, № 12.- P. 1906-1914.

82. Hoover R.S. PTH modulation of NCC activity regulates TRPV5 Ca2+ reabsorption. / R.S. Hoover, V. Tomilin, L. Hanson, O. Pochynyuk, B. Ko // Am J Physiol Renal Physiol.- 2016.- Vol. 310, № 2.- P. 144-151.

83. Hoste E.A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. / E.A. Hoste, S.M. Bagshaw, R. Bellomo, C.M. Cely, R. Colman, D.N. Cruz, K. Edipidis, L.G. Forni, C.D. Gomersall, D. Govil, P.M. Honoré, O. Joannes-Boyau, M. Joannidis, A.M. Korhonen, A. Lavrentieva, R.L. Mehta, P. Palevsky, E. Roessler, C. Ronco, S. Uchino, J.A. Vazquez, E. Vidal Andrade, S. Webb, J.A. Kellum // Intensive Care Med.- 2015.- Vol. 41, № 8.- P. 1411-1423.

84. Hou J. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. / J. Hou, A. Renigunta, M. Konrad, A.S. Gomes, E.E. Schneeberger, D.L. Paul, S. Waldegger, D.A. Goodenough // J Clin Invest.- 2008.- Vol. 118, № 2.- P. 619-628.

85. Hou J. The kidney tight junction (Review). / J. Hou // Int J Mol Med.- 2014.- Vol. 34, № 6.- P. 1451-1457.

86. Imbrici P. Major channels involved in neuropsychiatric disorders and therapeutic perspectives. / P. Imbrici, D.C. Camerino, D. Tricarico // Front Genet.- 2013.- Vol. 4.- 76.

87. 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.

88. Iwata S. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. / S. Iwata, M.D. Walker, M.R. Di Tullio, E. Hyodo, Z. Jin, R. Liu, R.L. Sacco, S. Homma, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2012.- Vol. 97, № 1.- P. 132-137.

89. Jiang Y. WNK4 enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalciuria of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK4. / Y. Jiang, W.B. Ferguson, J.B. Peng // Am J Physiol Renal Physiol.- 2007.- Vol. 292, № 2.- P. 545-554.

90. Jorde R. The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake. / R. Jorde, K. Szumlas, E. Haug, J. Sundsfjord // Eur J Nutr.- 2002.- Vol. 41, № 6.- P. 258-263.
91. Kalla A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. / A. Kalla, P. Krishnamoorthy, A. Gopalakrishnan, J. Garg, N.C. Patel, V.M. Figueredo. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample // Int J Cardiol.- 2017.- Vol. 227.- P. 335-337.
92. Kaminskyi O.V. Giperparatyreoz ta urazhennia pryshchytopodibnykh zaloz u osib, oprominenykh vnaslidok avarii na CHAES [Hyperparathyroidism and parathyroid lesions in the CHNPP accident survivors]. / O.V. Kaminskyi, O.V. Kopylova, D.E. Afanasyev, K.M. Loganovsky, V.V. Talko, I.M. Muraveva, I.G. Chikalova, O.V. Tepla, I.O. Kiseliova, N.V. Bryliova, K.O. Gryschenko, L.O. Tsvet, O.Y. Pleskach // Probl Radiac Med Radiobiol.- 2019.- Vol. 24.- P. 380-394.
93. Kazaure H.S. The devil is in the details: Assessing treatment and outcomes of 6,795 patients undergoing remedial parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. / H.S. Kazaure, S. Thomas, R.P. Scheri, M.T. Stang, S.A. Roman, J.A. Sosa // Surgery.- 2019.- Vol. 165, № 1.- P. 242-249.
94. Khan A.A. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. / A.A. Khan, J.P. Bilezikian, A.W. Kung, M.M. Ahmed, S.J. Dubois, A.Y. Ho, D. Schussheim, M.R. Rubin, A.M. Shaikh, S.J. Silverberg, T.I. Standish, Z. Syed, Z.A. Syed // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.- Vol. 89, № 7.- P. 3319-3325.
95. Khan A.A. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. / A.A. Khan, D.A. Hanley, R. Rizzoli, J. Bollerslev, J.E. Young, L. Rejnmark, R. Thakker, P. D'Amour, T. Paul, S. Van Uum, M.Z. Shrayyef, D. Goltzman, S. Kaiser, N.E. Cusano, R. Bouillon, L. Mosekilde, A.W. Kung, S.D. Rao, S.K. Bhadada, B.L. Clarke, J. Liu, Q. Duh, E.M. Lewiecki, F. Bandeira, R. Eastell, C.

Marcocci, S.J. Silverberg, R. Udelsman, K.S. Davison, J.T. Jr Potts, M.L .Brandi, J.P. Bilezikian // Osteoporos Int.- 2017.- Vol. 28, № 1.- P. 1-19.

96. Khokar A.M. Parathyroidectomy is Safe in Elderly Patients: A National Surgical Quality Improvement Program Study. / A.M. Khokar, K.M. Kuchta, T.A. Moo-Young, D.J. Winchester, R.A. Prinz // World J Surg.- 2020.- Vol. 44, № 2.- P. 526-536.

97. Konrad M. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. / M. Konrad, A. Schaller, D. Seelow, A.V. Pandey, S. Waldegger, A. Lesslauer, H. Vitzthum, Y. Suzuki, J.M. Luk, C. Becker, K.P. Schlingmann, M. Schmid, J. Rodriguez-Soriano, G. Ariceta, F. Cano, R. Enriquez, H. Juppner, S.A. Bakkaloglu, M.A. Hediger, S. Gallati, S.C. Neuhauss, P. Nurnberg, S. Weber // Am J Hum Genet.- 2006.- Vol. 79, № 5.- P. 949-957.

98. Kosch M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. / M. Kosch, M. Hausberg, K. Vormbrock, K. Kisters, G. Gabriels, K.H. Rahn, M. Barenbrock // Cardiovasc Res.- 2000.- Vol. 47, № 4.- P. 813-818.

99. Kozak J.A. Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells. [Text] / J.A. Kozak, J.W. Putney Jr.- Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.- 2018.- Chapter 13.

100. Kukora J.S. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. / J.S. Kukora, M. A. Zeiger, O. H. Clark, C. S. Grant, S. F. Hodgson, G. L. Irvin 3rd, M. Kleerekoper, J. L. Pasieka, A. R. Shaha, G. B. Thompson, J. A. van Heerden, C. J. Weber, AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism // Endocr Pract.- 2005.- Vol. 11, № 1.- P. 49-54.

101. Kuro-o M. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. / M. Kuro-o, Y. Matsumura, H. Aizawa, H. Kawaguchi, T. Suga, T. Utsugi, Y. Ohyama, M. Kurabayashi, T. Kaname, E. Kume, H. Iwasaki,

A. Iida, T. Shiraki-Iida, S. Nishikawa, R. Nagai, Y.I. Nabeshima // Nature.- 1997.- Vol. 390, № 6655.- P. 45-51.

102. Lambers T.T. Calbindin-D28K dynamically controls TRPV5-mediated Ca2+ transport. / T.T. Lambers, F. Mahieu, E. Oancea, L. Hoofd, F. de Lange, A.R. Mensenkamp, T. Voets, B. Nilius, D.E. Clapham, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels // EMBO J.- 2006.- Vol. 25, № 13.- P. 2978-2988.

103. Lanitis S. Recurrent acute pancreatitis as the first and sole presentation of undiagnosed primary hyperparathyroidism. / S. Lanitis, S. Sivakumar, N. Zaman, O. Westerland, R. Al Mufti, D.J. Hadjiminas // Ann R Coll Surg Engl.- 2010.- Vol. 92, № 2.- P. 29-31.

104. Lee I.T. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. / I.T. Lee, W.H. Sheu, S.T. Tu, S.W. Kuo, D. Pei // J Bone Miner Metab.- 2006.- Vol. 24, № 3.- P. 255-258.

105. Lee J.H. Osteitis fibrosa cystica mistaken for malignant disease. / J.H. Lee, S.M. Chung, H.S. Kim // Clin Exp Otorhinolaryngol.- 2013.- Vol. 6, № 2.- P. 110-113.

106. Lee J.J. Effects of phospho- and calciotropic hormones on electrolyte transport in the proximal tubule. / J.J. Lee, A. Plain, M.R. Beggs, H. Dimke, R.T. Alexander // F1000Res.- 2017.- Vol. 6.- P. 1797.

107. Lee P. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. / P. Lee, L. Schiffmann, G. Offermann, J. Beige // Kidney Blood Press Res.- 2004.- Vol. 27.- P. 191-196

108. Leunissen EH. The epithelial calcium channel TRPV5 is regulated differentially by klotho and sialidase. / E.H. Leunissen, A.V. Nair, C. Büll, D.J. Lefeber, F.L. van Delft, R.J. Bindels, J.G. Hoenderop // J Biol Chem.- 2013.- Vol. 288, № 41.- P. 29238-29246.

109. Li C.C. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. / C.C. Li, C. Yang, S. Wang, J. Zhang, X.R. Kong, J. Ouyang // Exp Clin Endocrinol Diabetes.- 2012.- Vol. 120, № 4.- P. 229-233.

110. Liu M. Cognition and cerebrovascular function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. / M. Liu, M. Sum, E. Cong, I. Colon, M. Bucovsky, J. Williams, A. Kepley, J. Kuo, J.A. Lee, R.M. Lazar, R. Marshall, S. Silverberg, M.D. Walker // J Endocrinol Invest.- 2020.- Vol. 43, № 3.- P. 369-379.

111. Luigi P. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. / P. Luigi, F.M. Chiara, Z. Laura, M. Cristiano, C. Giuseppina, C. Luciano, P. Giuseppe, C. Sabrina, S. Susanna, C. Antonio, C. Giuseppe, T. Giorgio de, L. Claudio // Int J Endocrinol.- 2012.- Vol. 2012.- 408295.

112. Marcocci C. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. / C. Marcocci, J. Bollerslev, A.A. Khan, D.M. Shoback // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 10.- P. 3607-3618.

113. Martin A. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. / A. Martin, V. David, L.D. Quarles // Physiol Rev.- 2012.- Vol. 92, № 1.- P. 131-155.

114. Matsumura Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. / Y. Matsumura, H. Aizawa, T. Shiraki-Iida, R. Nagai, M. Kuro-o, Y. Nabeshima // Biochem Biophys Res Commun.- 1998.- Vol. 242, № 3.- P. 626-630.

115. McMahon D.J. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. / D.J. McMahon, A. Carrelli, N. Palmeri, C. Zhang, M. DiTullio, S.J. Silverberg, M.D. Walker // J Clin Endocrinol Metab.- 2015.- Vol. 100, № 12.- P. 4399-4407.

116. Meersch M. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. / M. Meersch, C. Schmidt, A. Hoffmeier, H. Van

Aken, C. Wempe, J. Gerss, A. Zarbock // Intensive Care Med.- 2017.- Vol. 43, № 11.- P. 1551-1561.

117. Mehta R.L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah, B.A. Molitoris, C. Ronco, D.G. Warnock, A. Levin; Acute Kidney Injury Network // Crit Care.- 2007.- Vol. 11, №2.- R31.

118. Mendoza-Moreno F. Analysis of the Increase in Bone Mineral Density After Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. / F. Mendoza-Moreno, M. Díez-Alonso, E. Ovejero-Merino, A. Sánchez-Gollarte, R. Alvarado-Hurtado, B. Matías-García, Á. Rodríguez-Pascual, C. Medina-Reinoso, T. Ratia-Jiménez, F. Hernández-Merlo, J. Granell-Vicent // J Clin Densitom.- 2019.- Vol. 22, № 2.- P. 171-178.

119. Miller M. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. / M.D. Miller, C.F. Paradis, P.R. Houck, S. Mazumdar, J.A. Stack, A.H. Rifai, B. Mulsant, C.F. Reynolds 3rd // Psychiatry Res.- 1992.- Vol. 41.- P. 237–248

120. Minisola S. Classical complications of primary hyperparathyroidism. / S. Minisola, L. Gianotti, S. Bhadada, S.J. Silverberg // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 6.- P. 791-803.

121. Misiorowski W. Osteitis fibrosa cystica-a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. / W. Misiorowski, I. Czajka-Oraniec, M. Kochman, W. Zgliczyński, J.P. Bilezikian // Endocrine.- 2017.- Vol. 58, № 2.- P. 380-385.

122. Montenegro F.L. Renal failure after surgery for primary hyperparathyroidism: is acute reduction of parathyroid function a risk factor? / F.L. Montenegro, R.M. Martin, P.H. Corrêa // Clinics (Sao Paulo).- 2009.- Vol. 64, № 4.- P. 369-372.

123. Montenegro F.L.M. Transitory decrease of renal function after parathyroidectomy: a clinical observation indicating the renal hemodynamic effect of parathyroid hormone? / F.L.M. Montenegro, G.F. Ferreira, D.M. Lourenço Jr,

R.M. Martin, S.S. Arap, P.H. Correa // Arq Bras Endocrinol Metab.- 2011.- Vol. 55, № 4.- P. 249-255

124. Montenegro F.M. Transitory increase in creatinine levels after parathyroidectomy: evidence of another action of the parathyroid glands? / F.M. Montenegro, L.G. Brandão, G.F. Ferreira, D.M. Lourenço Jr, R.M. Martin, M.B. Cunha-Neto, C.B. Helou, S.A. Toledo, A.C. Cordeiro, L.E. Ianhez // Arq Bras Endocrinol Metabol.- 2011.- Vol. 55, № 4.- P. 249-255.

125. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. / L. Mosekilde // Clin Endocrinol (Oxf).- 2008.- Vol. 69, № 1.- P. 1-19.

126. Motoyama H.I. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. / H.I. Motoyama, P.A. Friedman // Am J Physiol Renal Physiol.- 2002.- Vol. 283, № 3.- P. 399-406.

127. Nair C.G. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study. / C.G. Nair, M. Babu, P. Jacob, R. Menon, J. Mathew, Unnikrishnan // Int J Surg.- 2016.- Vol. 36, № Pt A.- P. 383-387.

128. Neunteufl T. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study. / T. Neunteufl, S. Heher, G. Prager, R. Katzenschlager, C. Abela, B. Niederle, T. Stefenelli // Clin Endocrinol (Oxf).-2000.- Vol. 53, № 2.- P. 229-233.

129. Norlén O. No need to abandon focused parathyroidectomy: a multicenter study of long-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism. / O. Norlén, K.C. Wang, Y.K. Tay, W.R. Johnson, S. Grodski, M. Yeung, J. Serpell, S. Sidhu, M. Sywak, L. Delbridge // Ann Surg.- 2015.- Vol. 261, № 5.- P. 991-996.

130. Norman J. Cinacalcet (Sensipar) provides no measurable clinical benefits for patients with primary hyperparathyroidism and may accelerate bone loss with prolonged use. / J. Norman, J. Lopez, D. Politz // Ann Surg Oncol.- 2012.- Vol. 19, № 5.- P. 1466-1471.

131. O'Connell K. Low 24-hour urine calcium levels in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: is further evaluation warranted prior to

parathyroidectomy? / K. O'Connell, T.W. Yen, J. Shaker, S.D. Wilson, D.B. Evans, T.S. Wang // Am J Surg.- 2015.- Vol. 210, № 1.- P. 123-128.

132. O'Connor M.E. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. / M.E. O'Connor, C.J. Kirwan, R.M. Pearse, J.R. Prowle // Intensive Care Med.- 2016.- Vol. 42, № 4.- P. 521-530.

133. Odvina C.V. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. / C.V. Odvina, K. Sakhaee, H.J. Heller, R.D. Peterson, J.R. Poindexter, P.K. Padalino, C.Y. Pak // Urol Res.- 2007.- Vol. 35, № 3.- P. 123-128.

134. Paik J.M. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. / J.M. Paik, G.C. Curhan, E.N. Taylor // BMJ.- 2012.- Vol. 345.- e6390.

135. Panagopoulos A. Osteolytic lesions (brown tumors) of primary hyperparathyroidism misdiagnosed as multifocal giant cell tumor of the distal ulna and radius: a case report. / A. Panagopoulos, I. Tatani, H.P. Kourea, Z.T. Kokkalis, K. Panagopoulos, P. Megas // J Med Case Rep.- 2018.- Vol. 12, № 1.- 176.

136. Pappu R. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. / R. Pappu, S.A. Jabbour, A.M. Reginato, A.J. Reginato // Clin Rheumatol.- 2016.- Vol. 35, № 12.- P. 3081-3087.

137. Parisien M. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. / M. Parisien, S.J. Silverberg, E. Shane, L. de la Cruz, R. Lindsay, J.P. Bilezikian, D.W. Dempster // J Clin Endocrinol Metab.- 1990.- Vol. 70, № 4.- P. 930-938.

138. Parshina E. Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: incidence and risk factors. / E. Parshina, P. Kislyy, R. Chernikov // Nephrol Dial Transplant.- 2019.- Vol. 34, Suppl. 1.- gfz103.SP235.

139. Parshina E. Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: prevalence, predictors and risk assessement. / E. Parshina, A. Zulkarnaev, P. Kislyy, R. Chernikov, S. Mikhailova // Nephrol Dial Transplant.- 2021.- Vol. 36, Suppl. 1.- gfab083.003.

140. Parshina E. Acute kidney injury after elective endocrine surgery: are patients with primary hyperparathyroidism at risk? / E. Parshina, A. Zulkarnaev, R. Chernikov, P. Kislyy // Nephrol Dial Transplant.- Vol. 36, Suppl. 1.- 2021.- gfab083.006.

141. Paruk I.M. Characteristics, management and outcome of primary hyperparathyroidism in South Africa: a single-centre experience. / I.M. Paruk, T.M. Esterhuizen, S. Maharaj, F.J. Pirie, A.A. Motala // Postgrad Med J.- 2013.- Vol. 89, № 1057.- P. 626-631.

142. Pavlovic S. Fine-needle aspiration of brown tumor of bone: cytologic features with radiologic and histologic correlation. / S. Pavlovic, T. Valyi-Nagy, J. Profirovic, O. David // Diagn Cytopathol.- 2009.- Vol. 37, № 2.- P. 136-139.

143. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. / M. Peacock // J Bone Miner Res.- 2002.- Vol. 17 Suppl 2.- P. 87-94.

144. Pepe J. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. / J. Pepe, M. Curione, S. Morelli, M. Colotto, M. Varrenti, C. Castro, A. D'Angelo, C. Cipriani, S. Piemonte, E. Romagnoli, S. Minisola // Eur J Clin Invest.- 2013.- Vol. 43, № 2.- P. 208-214.

145. Pepe J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. / J. Pepe, C. Cipriani, C. Sonato, O. Raimo, F. Biamonte, S. Minisola // Eur J Endocrinol.- 2017.- Vol. 177, № 6.- P. 297-308.

146. Pepe J. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring. / J. Pepe, C. Cipriani, M. Curione, F. Biamonte, L. Colangelo, V. Danese, V. Cecchetti, C. Sonato, F. Ferrone, M. Cilli, S. Minisola // Eur J Endocrinol.- 2018.- Vol. 179, № 2.- P. 117-124.

147. Plain A. Claudins and nephrolithiasis. / A. Plain, R.T. Alexander // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2018.- Vol. 27, № 4.- P. 268-276.

148. Rastegar M. Metabolic acidosis-induced hypercalcemia in an azotemic patient with primary hyperparathyroidism. / M. Rastegar, B.S. Levine, A.J. Felsenfeld // Clin Kidney J.- 2014.- Vol. 7, № 3.- P. 299-302.

149. Rejnmark L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. / L. Rejnmark, P. Vestergaard, L. Mosekilde // J Clin Endocrinol Metab.- 2011.- Vol. 96, № 8.- P. 2377-2385.

150. Rodríguez-Portales J.A. Primary hyperparathyroidism and hypertension: persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure. / J.A. Rodríguez-Portales, C. Fardella // J Endocrinol Invest.- 1994.- Vol. 17, № 5.- P. 307-311.

151. Rolighed L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. / L. Rolighed, L. Rejnmark, T. Sikjaer, L. Heickendorff, P. Vestergaard, L. Mosekilde, P. Christiansen // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 3.- P. 1072-1080.

152. Rossini M. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. / M. Rossini, D. Gatti, G. Isaia, L. Sartori, V. Braga, S. Adami // J Bone Miner Res.- 2001.- Vol. 16, № 1.- P. 113-119.

153. Rouse D. Renal control of extracellular calcium. / D. Rouse, W.N. Suki // Kidney Int.- 1990.- Vol. 38, № 4.- P. 700-708.

154. Rubin M.R. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. / M.R. Rubin, J.P. Bilezikian, D.J. McMahon, T. Jacobs, E. Shane, E. Siris, J. Udesky, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2008.- Vol. 93, № 9.- P. 3462-3470.

155. Sato T. Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. / T. Sato, Y. Kikkawa, S. Yamamoto, Y. Tanaka, J.J. Kazama, Y. Tominaga, T. Ichimori, M. Okada, T. Hiramitsu, M. Fukagawa // Clin Kidney J.- 2019.- Vol. 12, № 5.- P. 686-692.

156. Sato T. Parathyroid hormone controls paracellular Ca2+ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. / T. Sato, M. Courbebaisse, N. Ide, Y. Fan, J.I. Hanai, J. Kaludjerovic, M.J. Densmore, Q. Yuan, H.R. Toka, M.R. Pollak, J. Hou, B. Lanske // Proc Natl Acad Sci USA.- 2017.- Vol. 114, № 16.- P. 3344-E3353.

157. Schlosser K. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! / K. Schlosser, N. Endres, I. Celik, V. Fendrich, M. Rothmund, E.D. Fernández // World J Surg.- 2007.- Vol. 31, № 10.- P. 1947-1953.

158. Shah V.N. Changes in clinical & biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years. / V.N. Shah, S. Bhadada, A. Bhansali, A. Behera, B.R. Mittal // Indian J Med Res.- 2014.- Vol. 139, № 5.- P. 694-699.

159. Shah V.N. Effect of gender, biochemical parameters & parathyroid surgery on gastrointestinal manifestations of symptomatic primary hyperparathyroidism. / V.N. Shah, S.K. Bhadada, A. Bhansali, A. Behera, A. Bhattacharya, U. Nahar, D. Bhasin, B. Vadera // Indian J Med Res.- 2014.- Vol. 139, № 2.- P. 279-284.

160. Shah-Becker S. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. / S. Shah-Becker, J. Derr, B.S. Oberman, A. Baker, B. Saunders, M.M. Carr, D. Goldenberg // Laryngoscope.- 2018.- Vol. 128, № 3.- P. 775-780.

161. Sharma A. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. / A. Sharma, M.J. Mucino, C. Ronco // Nephron Clin Pract.- 2014.- Vol. 127, № 1-4.- P. 94-100

162. Shavit L. What is nephrocalcinosis? / L. Shavit, P. Jaeger, R.J. Unwin // Kidney Int.- 2015.- Vol. 88, № 1.- P. 35-43.

163. Silva B.C. Primary hyperparathyroidism. / B.C. Silva, N.E. Cusano, J.P. Bilezikian // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2018.- Vol. 32, № 5.- P. 593-607.

164. Silverberg S.J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. / S.J. Silverberg, M.D. Walker, J.P. Bilezikian // J Clin Densitom.- 2013.- Vol. 16, № 1.- P. 14-21.

165. Silverberg S.J. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. / S.J. Silverberg, B.L. Clarke, M. Peacock, F. Bandeira, S. Boutroy, N.E. Cusano, D. Dempster, E.M. Lewiecki, J.M. Liu, S. Minisola, L. Rejnmark, B.C. Silva, M.D. Walker, J.P. Bilezikian // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 10.- P. 3580-3594.

166. Sorensen M.D. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. / M.D. Sorensen, Q.Y. Duh, R.H. Grogan, T.C. Tran, M.L. Stoller // Surgery.- 2012.- Vol. 151, № 3.- P. 477-483.

167. Sorensen M.D. Urinary parameters as predictors of primary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis. / M.D. Sorensen, Q.Y. Duh, R.H. Grogan, T.C. Tran, M.L. Stoller // J Urol.- 2012.- Vol. 187, № 2.- P. 516-521.

168. Stein E.M. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. / E.M. Stein, B.C. Silva, S. Boutroy, B. Zhou, J. Wang, J. Udesky, C. Zhang, D.J. McMahon, M. Romano, E. Dworakowski, A.G. Costa, N. Cusano, D. Irani, S. Cremers, E. Shane, X.E. Guo, J.P. Bilezikian // J Bone Miner Res.- 2013.- Vol. 28, № 5.- P. 1029-1040.

169. Sun L. Preoperative serum alkaline phosphatase: a predictive factor for early hypocalcaemia following parathyroidectomy of primary hyperparathyroidism. / L. Sun, X. He, T. Liu // Chin Med J (Engl).- 2014.- Vol. 127, № 18.- P. 3259-3264.

170. Tassone F. KDIGO categories of glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. / F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni, M. Pellegrino, E. Castellano, G. Borretta // Endocr Pract.- 2015.- Vol. 21, № 6.- P. 629-633.

171. Tassone F. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. / F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni, F. Cesario, G. Magro, M. Pellegrino, I. Emmolo, M. Maccario, G. Borretta // J Endocrinol Invest.- 2012.- Vol. 35, № 9.- P. 841-846.

172. Thakar C.V. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. / C.V. Thakar, A. Christianson, R. Freyberg, P. Almenoff, M.L. Render // Crit Care Med.- 2009.- Vol. 37, № 9.- P. 2552-2558.

173. Thakker R.V. Genetics of parathyroid tumours. / R.V. Thakker // J Intern Med.- 2016.- Vol. 280, № 6.- P. 574-583.

174. The Parathyroids: basic and clinical concepts [Text]. / J. Bilezikian [et al.].- UK and USA: Elsevier, 2015.- p. 297-308.

175. Tonelli M. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. / M. Tonelli, S.W. Klarenbach, A.M. Lloyd, M.T. James, A.K. Bello, B.J. Manns, B.R. Hemmelgarn // Kidney Int.- 2011.- Vol. 80, № 12.- P. 1306-1314.

176. Tuna M.M. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. / M.M. Tuna, M. Çalışkan, M. Ünal, T. Demirci, B.A. Doğan, K. Küçükler, M. Özbek, D. Berker, T. Delibaşı, S. Güler // J Bone Miner Metab.- 2016.- Vol. 34, № 3.- P. 331-335.

177. Uchino S. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. / S. Uchino, J.A. Kellum, R. Bellomo, G.S. Doig, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan, C. Bouman, E. Macedo, N. Gibney, A. Tolwani, C. Ronco // JAMA.- 2005.- Vol. 294, № 7.- P. 813-818.

178. Vaidya A. Body Size and the Risk of Primary Hyperparathyroidism in Women: A Cohort Study. / A. Vaidya, G.C. Curhan, J.M. Paik, M. Wang, E.N. Taylor // J Bone Miner Res.- 2017.- Vol. 32, № 9.- P. 1900-1906.

179. Vaidya A. Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. / A. Vaidya, G.C. Curhan, J.M. Paik, H. Kronenberg, E.N. Taylor // J Clin Endocrinol Metab.- 2015.- Vol. 100, № 6.- P. 2396-2404.

180. Vaidya A. Physical activity and the risk of primary hyperparathyroidism. / A. Vaidya, G.C. Curhan, J.M. Paik, M. Wang, E.N. Taylor // J Clin Endocrinol Metab.- 2016.- Vol. 101, № 4.- P. 1590-1597.

181. van Abel M. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. / M. van Abel, J.G. Hoenderop, A.W. van der Kemp, M.M. Friedlaender, J.P. van Leeuwen, R.J. Bindels // Kidney Int.- 2005.- Vol. 68, № 4.- P. 1708-1721.

182. Verdelli C. Mechanisms in endocrinology: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. / C. Verdelli, S. Corbetta // Eur J Endocrinol.- 2017.- Vol. 176, № 1.- P. 39-52.

183. Verheyen N. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. / N. Verheyen, A. Fahrleitner-Pammer, B. Pieske, A. Meinitzer, E. Belyavskiy, J. Wetzel, M. Gaksch, M.R. Grübler, C. Catena, L.A. Sechi, A.J. Van Ballegooijen, V.M. Brandenburg, H. Scharnagl, S. Perl, H. Brussee, W. März, S. Pilz, A. Tomaschitz // J Hypertens.- 2016.- Vol. 34, № 9.- P. 1778-1786.

184. Vestergaard P. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. / P. Vestergaard, C.L. Mollerup, V.G. Frøkjaer, P. Christiansen, M. Blichert-Toft, L. Mosekilde // BMJ.- 2000.- Vol. 321, № 7261.- P. 598-602.

185. Vezzoli G. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. / G. Vezzoli, A. Scillitani, S. Corbetta, A. Terranegra, E. Dogliotti, V. Guarnieri, T. Arcidiacono, V. Paloschi, F. Rainone, C. Eller-Vainicher, L. Borghi, A. Nouvenne, A. Guerra, T. Meschi, F.

Allegri, D. Cusi, A. Spada, D.E. Cole, G.N. Hendy, D. Spotti, L. Soldati // Eur J Endocrinol.- 2011.- Vol. 164, № 3.- P. 421-427.

186. Vezzoli G. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. / G. Vezzoli, A. Scillitani, S. Corbetta, A. Terranegra, E. Dogliotti, V. Guarnieri, T. Arcidiacono, L. Macrina, A. Mingione, C. Brasacchio, C. Eller-Vainicher, D. Cusi, A. Spada, D.E. Cole, G.N. Hendy, D. Spotti, L. Soldati // J Nephrol.- 2015.- Vol. 28, № 1.- P. 67-72.

187. Walker M.D. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, T. Rundek, S. Homma, M. DiTullio, S. Iwata, J.A. Lee, J. Choi, R. Liu, C. Zhang, D.J. McMahon, R.L. Sacco, S.J. Silverberg // Eur J Endocrinol.- 2012.- Vol. 167, № 2.- P. 277-285.

188. Walker M.D. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, D.W. Dempster, D.J. McMahon, J. Udesky, E. Shane, J.P. Bilezikian, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2012.- Vol. 97, № 5.- P. 1501-1507.

189. Walker M.D. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, T. Nickolas, A. Kepley, J.A. Lee, C. Zhang, D.J. McMahon, S.J. Silverberg // J Clin Endocrinol Metab.- 2014.- Vol. 99, № 5.- P. 1885-1892.

190. Walker M.D. Primary hyperparathyroidism. / M.D. Walker, S.J. Silverberg // Nat Rev Endocrinol.- 2018.- Vol. 14, № 2.- P. 115-125.

191. Wang N. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. / N. Wang, P. Qian, T.D. Yan, K. Phan // Int J Cardiol.- 2016.- Vol. 206.- P. 143-152.

192. Wang W. Reduced expression of renal Na+ transporters in rats with PTH-induced hypercalcemia. / W. Wang, C. Li, T.H. Kwon, R.T. Miller, M.A. Knepper, J. Frøkiaer, S. Nielsen // Am J Renal Physiol.- 2004.- Vol. 286, № 3.- P. 534-545.

193. Wang Y. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. / Y. Wang, R. Bellomo // Nat Rev Nephrol.- 2017.- Vol. 13, № 11.- P. 697-711.

194. Weber T. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. / T. Weber, J. Eberle, U. Messelhäuser, L. Schiffmann, C. Nies, J. Schabram, A. Zielke, K. Holzer, E. Rottler, D. Henne-Bruns, M. Keller, J. von Wietersheim // JAMA Surg.- 2013.- Vol. 148, № 2.- P. 109-115.

195. Weiss R. Acute Kidney Injury: A Frequently Underestimated Problem in Perioperative Medicine. / R. Weiss, M. Meersch, H.J. Pavenstädt, A. Zarbock // Dtsch Arztebl Int.- 2019.- Vol. 116, № 49.- P. 833-842.

196. Wermers R.A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. / R.A. Wermers, S. Khosla, E.J. Atkinson, S.J. Achenbach, A.L. Oberg, C.S. Grant, L.J. 3rd Melton // J Bone Miner Res.- 2006.- Vol. 21, № 1.- P. 171-177.

197. Wermers R.A. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. / R.A. Wermers, S. Khosla, E.J. Atkinson, S.F. Hodgson, W.M. O'Fallon, L.J. 3rd Melton // Ann Intern Med.- 1997.- Vol. 126, № 6.- P. 433-440.

198. 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. 45-53.

199. Wright F.S. Calcium transport by the proximal tubule. / F.S. Wright, K. Bomsztyk // Adv Exp Med Biol.- 1986.- Vol. 208.- P. 165-170.

200. Wu M. Nuclear translocation of β-catenin mediates the parathyroid hormone-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human renal glomerular endothelial cells. / M. Wu, R.N. Tang, H. Liu, K.L. Ma, L.L. Lv, B.C. Liu // J Cell Biochem.- 2014.- Vol. 115, № 10.- P. 1692-1701.

201. www.kdigo.org [Internet]. The global nonprofit organization: KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf

202. www.kdigo.org [Internet]. The global nonprofit organization: KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

203. www.who.int [Internet]. World Health Organization. Men, ageing and health: achieving health across the life span. 2001. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y

204. Yeh M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. / M.W. Yeh, P.H. Ituarte, H.C. Zhou, S. Nishimoto, I.L. Liu, A. Harari, P.I. Haigh, A.L. Adams // J Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98, № 3.- P. 1122-1129.

205. Ying T. Acute kidney injury post-major orthopaedic surgery: A single-Centre case-control study. / T. Ying, S. Chan, S. Lane, C. Somerville // Nephrology (Carlton).- 2018.- Vol. 23, № 2.- P. 126-132.

206. Yu AS. Claudins and the kidney. / A.S. Yu // J Am Soc Nephrol.- 2015.- Vol. 26, № 1.- P. 11-19.

207. 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.

208. Yu N. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). / N. Yu, P.T. Donnan, R.W. Flynn, M.J. Murphy, D. Smith, A. Rudman, G.P. Leese // Clin Endocrinol (Oxf).- 2010.- Vol. 73, № 1.- P. 30-34.

209. Yu N. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). / N. Yu, G.P. Leese, P.T. Donnan // Clin Endocrinol (Oxf).- 2013.- Vol. 79, № 1.- P. 27-34.

210. Zanocco K.A. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction. / K.A. Zanocco, J.X. Wu, M.W. Yeh // Surgery.- 2017.- Vol. 161, № 1.- P. 16-24.

211. Zhao B.C. Perioperative statins do not prevent acute kidney injury after cardiac surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. / B.C. Zhao, P. Shen, K.X. Liu // J Cardiothorac Vasc Anesth.- 2017.- Vol. 31, № 6.- P. 2086-2092.

212. Zhao L. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. / L. Zhao, J.M. Liu, X.Y. He, H.Y. Zhao, L.H. Sun, B. Tao, M.J. Zhang, X. Chen, W.Q. Wang, G. Ning // J Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98, № 2.- P. 721-728.

213. Zhou Y. Calcium-permeable ion channels in the kidney. / Y. Zhou, A. Greka // Am J Physiol Renal Physiol.- 2016.- Vol. 310, № 11.- P. 1157-1167.