

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО ОБМЕНА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

И.А. ПРОНЧЕНКО, В.П. БУЗУЛИНА, Н.А. ТОМИЛИНА, Р.Н. ВЕДЕРНИКОВА, И.П. ЕРМАКОВА
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва

У 39 мужчин в возрасте 42 ± 10 лет в сроки 44 ± 26 месяцев после аллотрансплантации трупной почки (АТП), наряду с минеральной плотностью костной ткани (МПК) позвоночника и бедра и биохимическими маркерами костного обмена [костной щелочной фосфатазой (КЩФ), остеокальцином (ОК), аминоктерминальным пропептидом проколлагена I типа, костной кислой фосфатазой (ККФ) и β -кросс-лапами (БКЛ)], были исследованы половые гормоны [тестостерон (ТЕСТ), эстрадиол (E_2), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), индексы свободного ТЕСТ и свободного E_2 (Инд. св. ТЕСТ, Инд. св. E_2)], паратиреоидный гормон (ПТГ), остеопротегерин (ОПГ) и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Все реципиенты находились на трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (циклоsporин, преднизолон, азатиоприн), у 33 из них функция пересаженной почки была удовлетворительной, и у 6 имела место хроническая почечная недостаточность (ХПН). Повышенные БКЛ и ККФ, умеренно повышенный ОК и сниженная КЩФ, а также сниженная МПК ассоциировались у мужчин после АТП со сниженными ТЕСТ, ГСПГ и ИФР-1 и повышенными E_2 , ОПГ и ПТГ. При ХПН нарушения костного обмена, снижение МПК и гиперсекреция ПТГ выражены в большей степени и сочетаются со снижением Инд. св. ТЕСТ. Между ТЕСТ и E_2 , Инд. св. ТЕСТ и Инд. св. E_2 , КЩФ и эстрогенами (E_2 и Инд. св. E_2), МПК бедра и индексами св. ТЕСТ и св. E_2 , ОПГ и E_2 , ИФР-1 и ПТГ получены достоверные прямые, а между БКЛ и индексами св. ТЕСТ и св. E_2 , между МПК позвоночника (и бедра) и ГСПГ (и ПТГ), а также между ПТГ и индексами св. ТЕСТ и св. E_2 — достоверные отрицательные корреляции. Таким образом, нарушение костного обмена и потери МПК бедра, а также гиперсекреция ПТГ у мужчин в поздние сроки после АТП в значительной степени связаны с дефицитом половых гормонов. Предиктором потерь МПК аксиального и периферического скелета у них, наряду с гиперсекрецией ПТГ, является также ГСПГ. Подавление формирования кости, несмотря на повышение ПТГ и E_2 , обусловлено снижением ИФР-1 вследствие, возможно, гепатотоксичности циклоsporина. Увеличение ОПГ связано частично с повышением эстрадиола и носит, по-видимому, компенсаторный характер, направленный на подавление костной резорбции и костных потерь.



Потери костной ткани различной степени выраженности (от остеопении до остеопороза) наблюдаются у 50—75% реципиентов в отдаленные сроки после АТП [1, 3, 4, 10, 14]. Костные потери в поздние сроки после АТП связывают с нарушениями костного метаболизма вследствие иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоидами и циклоsporином), вторичного гиперпаратиреоза и ухудшения функции пересаженной почки [1, 3, 10, 14]. Однако механизмы, посредством которых нарушается костный метаболизм вследствие воздействия перечисленных факторов, окончательно не установлены. Среди причин активизации процесса костной резорбции и костных потерь у реципиентов АТП рассматривается гипогонадизм, который может иметь место вследствие приема и глюкокортикоидов, и циклоsporина. По данным единичных исследований, в отдаленные сроки после АТП наблюдаются либо сниженные, либо нормальные уровни в сыворотке крови эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин [4, 5, 15, 16]. Однако в поздние сроки после АТП только у женщин в постменопаузе выявлена непосредственная связь между уровнем эстрадиола в крови и потерями костной ткани [4, 5]. Половые гормоны, как и паратиреоидный гормон (ПТГ), реализуют свои эффекты на костные клетки с помощью таких цитокинов, как инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) и остеопротегерин (ОПГ). Известно, что ИФР-1 стимулирует процесс формирования кости, а ОПГ противодействует процессу дифференциации и активизации остеокластов и тем самым снижает активность костной резорбции [13]. Как глюкокортикоиды, так и дефицит эстрадиола влекут за собой уменьшение продукции остеобластами ИФР-1 и ОПГ, а дефицит тестостерона — уменьшение продукции ИФР-1 и увеличение продукции ОПГ [13]. Однако данные о характере нарушений со стороны продукции ОПГ и ИФР-1 и их роли в нарушениях процессов костного ремоделирования и развитии остеопороза у реципиентов после АТП в отдаленные сроки после операции оказались противоречивыми [2, 12].

Задачей настоящей работы явилось исследование у мужчин в отдаленные сроки после АТП: 1) половых гормонов (тестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны), ПТГ, ОПГ и ИФР-1; 2) связи между маркерами процессов ремоделирования кости, половыми гормонами и маркерами клеточной регуляции; 3) связи

между минеральной плотностью костной ткани, половыми гормонами, ПТГ, ОПГ и ИФР-1 и 4) роли иммуносупрессивной терапии в нарушениях секреции половых гормонов и маркеров клеточной регуляции процессов ремоделирования кости и костных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биохимические маркеры процессов костного ремоделирования, ПТГ и минеральная плотность костной ткани (МПК) были исследованы на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии (преднизолон, азатиоприн, циклоsporин А) в общей сложности у 106 мужчин в возрасте $41,0 \pm 11,9$ г. в сроки $42,1 \pm 32,8$ мес. после АТП. Характеристика этой группы реципиентов, методы исследования и полученные результаты изложены нами в предыдущих работах [1, 3]. Кроме того, у 41 из 106 обследованных мужчин (у 39 — в поздние и у 2 — в ранние сроки после АТП) были определены половые гормоны (тестостерон, эстрадиол и глобулин, связывающий половые гормоны), ОПГ и ИФР-1. У 33 из 39 мужчин, обследованных в поздние сроки после АТП, функция почечного трансплантата была удовлетворительной, и у 6 — наблюдалась начальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) вследствие хронической трансплантационной нефропатии, включая нефротоксичность циклоsporина (концентрация креатинина в плазме крови соответственно $0,15 \pm 0,03$ и $0,27 \pm 0,06$ ммоль/л). Группа мужчин, у которых в поздние сроки после АТП были дополнительно определены маркеры системной и клеточной регуляции костного обмена, по возрасту, продолжительности послеоперационного периода и кумулятивной дозе преднизолона существенно не отличалась от общей группы мужчин, обследованных в отдаленные сроки после АТП.

Половые гормоны: тестостерон (ТЕСТ), эстрадиол (E_2) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), а также остеопротегерин (ОПГ) и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — исследовали, наряду с костной щелочной фосфатазой (КЩФ), остеокальцином (ОК) и аминоктерминальным пропептидом проколлагена I типа (АТППК1), костной кислой фосфатазой (ККФ), β -кросс-лапами (БКЛ) и ПТГ, в образцах сыворотки крови, полученной из локтевой вены утром натощак, которая хранилась при температуре -70°C до момента выполнения анализа.

ТЕСТ, E_2 и ГСПГ определяли иммунологическими методами наборами реактивов фирмы «Roche» (Швейцария)

на электрохемилуминесцентном анализаторе Elecsys 1010 (Германия); ОПГ и ИФР-1 — иммуноферментными методами наборами реактивов фирмы «Biomedica» (Германия). Результаты определения всех биохимических параметров выражали как в виде абсолютных значений, так и в виде критерия «T-score». Кроме того, рассчитывали в % индекс свободного тестостерона (Инд. св. ТЕСТ) и индекс свободного эстрадиола (Инд. св. E_2) как умноженное на 100 отношение соответственно концентрации ТЕСТ к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль) и концентрации E_2 к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль). Групповые результаты абсолютных значений и критерия «T-score» по всем параметрам представляли в виде средней $\pm$ среднеквадратичное отклонение от средней ($M \pm SD$). Групповые результаты критерия «T-score» сравнивали со средними значениями «T-score» у здоровых мужчин, составившими ($0 \pm 1,96$).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9.0 (США) с использованием вариационной статистики и корреляционного анализа Pearson'a и Spearman'a (Sp).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние костного обмена у 39 мужчин, обследованных в поздние сроки после АТП, характеризуется усилением костной резорбции (увеличение БКЛ и ККФ), выраженным отставанием формирования кости (незначительное повышение АТПКЛ, нормальные значения ОК и снижение КЦФ) и выраженным снижением МПК поясничного отдела позвоночника и трех отделов бедра (табл. 1). Уровни эндогенного общего ТЕСТ, ГСПГ и ИФР-1 в этой группе мужчин также достоверно снижены, а уровни E_2 , индекса свободного E_2 , ОПГ и ПТГ — достоверно повышены (табл. 2). Таким образом, ускорение костного обмена и снижение МПК аксиального и периферического скелета у мужчин в отдаленные сроки после АТП ассоциируются с выраженными нарушениями со стороны гормональной и клеточной регуляции этих процессов. У реципиентов-мужчин с ХПН ускорение костного обмена (повышение БКЛ и ОК) и потери МПК во всех отделах скелета выражены в большей степени, чем у мужчин с удовлетворительной функцией почечного трансплантата, и ассоциируются с более выраженным повышением ПТГ и снижением индекса свободного ТЕСТ (табл. 3). Более значительное подавление процесса формирования кости у реципиентов с нормальной функцией почечного трансплантата (снижение ОК и КЦФ) сочетается с более выраженным, чем у реципиентов с ХПН, снижением ИФР-1 (табл. 3).

Корреляционный анализ. 1. Маркер резорбции БКЛ отрицательно коррелирует с индексами свободного ТЕСТ ($r = -0,35$; $p < 0,05$), свободного E_2 (Sp. $r = -0,34$; $p < 0,05$) и ОПГ ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Маркер костного формирования КЦФ коррелирует положительно с E_2 и индексом свободного E_2 (соответственно $r = +0,47$, $p < 0,05$ и Sp. $r = +0,55$, $p < 0,05$). Каких-либо корреляций между маркерами костного формирования или резорбции, ОПГ и ИФР-1 не выявлено. 2. МПК трех отделов бедра коррелирует положительно с Инд. св. ТЕСТ и Инд. св. E_2 и отрицательно с ГСПГ и ПТГ; МПК позвоночника коррелирует отрицательно с ПТГ и ГСПГ (табл. 4). Каких-либо корреляций между МПК, ОПГ и ИФР-1 не выявлено. 3. E_2 коррелирует положительно с ТЕСТ, а индекс свободного E_2 — с индексом свободного ТЕСТ; кроме того, E_2 коррелирует положительно с ОПГ; ПТГ коррелирует положительно с ГСПГ и ИФР-1 и отрицательно с индексами свободного тестостерона и свободного эстрадиола (табл. 5). 4. ГСПГ коррелирует положительно с кумулятивной дозой преднизолона и продолжительностью послеоперационного периода (соответственно $r = +0,39$ и $r = +0,35$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения костного обмена у 39 мужчин в поздние сроки после АТП характеризуются резким разобщением процессов ремоделирования кости и выраженными потерями МПК, которые ассоциируются с гиперсекрецией ПТГ. Полученные в настоящем исследовании данные соответствуют данным, опубликованным нами ранее на основании обследования большой группы реципиентов-мужчин [1, 3], а также данным литературы [10, 12, 14]. Подробный анализ

взаимосвязи между процессами костного обмена, потерями МПК в позвоночнике и бедре и гиперсекрецией ПТГ, анализ некоторых механизмов, ответственных за возникновение (или поддержание) гиперпаратиреоза в отдаленные сроки после АТП, также были выполнены нами ранее [1, 3]. Нарушения костного метаболизма и костные потери у мужчин после АТП сочетаются, как оказалось, не только с гиперсекрецией ПТГ, но и со снижением эндогенного тестостерона и ГСПГ (табл. 2). Одной из причин снижения тестостерона и ГСПГ является глюкокортикоидная терапия, однако, в отличие от других авторов [5], нам не удалось выявить у мужчин-реципиентов АТП отрицательной корреляции между уровнем тестостерона и кумулятивной дозой глюкокортикоидов, а корреляция между ГСПГ и кумулятивной дозой глюкокортикоидов оказалась даже положительной ($r = +0,35$; $p < 0,05$). Снижение тестостерона у мужчин сопровождается снижением и эстрадиола [4, 7]. По нашим данным, между тестостероном и эстрадиолом действительно имеет место положительная корреляция (табл. 5), однако сниженные в среднем значения тестостерона у мужчин в поздние сроки после АТП сочетаются с повышенными в среднем значениями эстрадиола (табл. 2). Аналогичные данные получены у мужчин с вторичным (также вызванным глюкокортикоидной терапией) остеопорозом и другими авторами [6]. Причины повышения эстрадиола у мужчин после АТП неясны и нуждаются в дальнейшем изучении. Инд. св. ТЕСТ, отражающий уровень биологически активного тестостерона, у мужчин после АТП в среднем оказался нормальным, а Инд. св. E_2 , отражающий уровень биологически активного эстрадиола, — повышенным (табл. 2). В то же время между Инд. св. ТЕСТ и Инд. св. E_2 , так же как и между тестостероном и эстрадиолом, получена высокостатистическая прямая корреляция (табл. 5). Корреляционный анализ показал, что выраженность костной резорбции у мужчин-реципиентов АТП зависит от степени снижения биологически активного тестостерона и биологически активного эстрадиола (отрицательные корреляции между БКЛ и Инд. св. ТЕСТ и между БКЛ и Инд. св. E_2), а выраженность снижения

Таблица 1
Биохимические маркеры костного обмена и МПК у мужчин в отдаленные сроки после АТП ($M \pm SD$)

Показатели	Значения у здоровых мужчин (n=100)	Мужчины после АТП (n=39)
ОК, нг/мл	28 $\pm$ 8,5	37,5 $\pm$ 24,9 (0,79 $\pm$ 2,5)*
КЦФ, ед/л	30 $\pm$ 10	23,9 $\pm$ 11,1* (-0,61 $\pm$ 1,1)*
АТПКЛ, нг/мл	30,1 $\pm$ 13,3	47,6 $\pm$ 26,6* (0,97 $\pm$ 2,4)*
БКЛ, нг/мл	0,3 $\pm$ 0,2	0,73 $\pm$ 0,35** (2,8 $\pm$ 2,4)**
ККФ, ед/л	2,5 $\pm$ 0,7	3,8 $\pm$ 1,07** (3,1 $\pm$ 4,9)**
МПК позвонков L_2-L_4 , T-score	0 $\pm$ 1,0	-2,17 $\pm$ 1,5**
МПК шейки бедра, T-score	0 $\pm$ 1,0	-1,88 $\pm$ 1,08**
МПК треугольника Варда, T-score	0 $\pm$ 1,0	-2,43 $\pm$ 1,24**
МПК трохантера, T-score	0 $\pm$ 1,0	-2,07 $\pm$ 1,42**

x — здесь и в табл. 2 в скобках $M \pm SD$ критерия T-score;

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ — достоверные различия со здоровыми.

Таблица 2
Концентрации в сыворотке крови эндогенных половых гормонов и некоторых маркеров системной и клеточной регуляции костного обмена у мужчин в отдаленные сроки после АТП ($M \pm SD$)

Показатели	Значения у здоровых мужчин (n=100)	Мужчины после АТП (n=39)
ТЕСТ, нмоль/л	18,8 $\pm$ 4,6	14,6 $\pm$ 5,8* (-0,9 $\pm$ 1,27)*
E_2 , пмоль/л	92 $\pm$ 32,6	168,4 $\pm$ 87,5* (2,3 $\pm$ 2,7)*
ГСПГ, нмоль/л	45 $\pm$ 17,8	28,6 $\pm$ 12,1* (-0,93 $\pm$ 0,69)*
Инд. св. ТЕСТ, %	59 $\pm$ 22	60,1 $\pm$ 28,3
Инд. св. E_2 , %	0,2 $\pm$ 0,18	0,5 $\pm$ 0,52*
ОПГ, пмоль/мл	2,08 $\pm$ 1,56	4,5 $\pm$ 2,8* (1,57 $\pm$ 1,34)*
ИФР-1, нг/мл	250 $\pm$ 51	178 $\pm$ 112* (-1,42 $\pm$ 2,2)*
ПТГ, пг/мл	40 $\pm$ 12	100 $\pm$ 54* (4,72 $\pm$ 4,2)*

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ — достоверные различия со здоровыми.

Таблица 3

Направленность и выраженность отклонений со стороны биохимических маркеров костного обмена, маркеров его регуляции и МПК у реципиентов-мужчин в отдаленные сроки после АТП в зависимости от функционального состояния почечного трансплантата (T-score; M±SD)

Показатели	Реципиенты с удовлетворительной функцией трансплантата (группа I) n=33	Реципиенты с ХПН (группа II) n=6
ОК	0,57±2,34*	1,97±3,03* ^т
КЩФ	-0,59±1,1*	-
АТПКІ	0,94±2,08	1,13±4,50
БКЛ	2,35±2,2*	5,3±2,4* ^т
ККФ	3,0±3,2*	3,5±1,77*
ПТГ	3,8±3,3*	9,8±5,4* ^т
ОПГ	1,52±1,37*	1,84±1,21*
ИФР-1	-1,54±2,22* ^т	-0,75±2,12*
ТЕСТ	-0,89±1,18*	-0,96±1,79*
E ₂	2,18±2,72*	3,12±2,48*
ГСПГ	-0,98±0,67*	-0,63±0,78*
Инд. св. ТЕСТ %	63±30	43±9* ^т
Инд. св. E ₂ %	0,77±0,53*	0,65±0,44*
МПК позвонков L ₂ —L ₄	-1,95±1,46*	-3,35±1,25* ^т
МПК шейки бедра	-1,59±0,83*	-3,45±0,99* ^т
МПК треугольника Варда	-2,13±0,99*	-3,92±1,35* ^т
МПК трохантера	-1,63±1,09*	-4,28±0,39* ^т

* — достоверные различия со здоровыми; T — достоверные различия между группами (p < 0,05).

активности остеобластов от степени снижения эстрогенов (положительные корреляции между КЩФ и Инд. св. E₂, и также между КЩФ и E₂). Кроме того, в отличие от других авторов [4, 5], нам также удалось выявить у мужчин-реципиентов АТП зависимость потерь МПК трех отделов бедра от степени снижения биологически доступного тестостерона и биологически доступного эстрадиола (достоверные прямые корреляции между МПК и индексами св. ТЕСТ и св. E₂ (табл. 4). Полученные корреляции подтверждают, таким образом, роль нарушений эндогенной секреции половых гормонов в нарушениях процессов костного ремоделирования и потерях МПК у мужчин в поздние сроки после АТП. Об этом же свидетельствуют и данные, полученные нами у мужчин-реципиентов АТП с начальной ХПН, у которых более выраженные нарушения костного обмена ассоциируются с достоверно сниженными значениями Инд. св. ТЕСТ (табл. 3). Обращает также на себя внимание впервые выявленная нами у мужчин в поздние сроки после АТП (в литературе подобный анализ у реципиентов АТП отсутствует) отрицательная корреляция между МПК всех отделов скелета и ГСПГ (табл. 4). Аналогичная взаимосвязь между МПК бедра и ГСПГ была ранее выявлена нами (статья в печати) и другими авторами [8] у мужчин после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), а также у мужчин с первичным и вторичным остеопорозом [11]. Несмотря на сниженные в среднем значения

Таблица 5

Коэффициенты бивариантной корреляции между ПТГ, половыми гормонами и цитокинами у реципиентов-мужчин в отдаленные сроки после АТП (n=39)

	ПТГ	ТЕСТ	E ₂	ГСПГ	Инд. св. ТЕСТ	Инд. св. E ₂	ОПГ	ИФР-1
ПТГ	—	—	—	+0,39*	-0,39*	-0,42*	—	+0,41**
ТЕСТ	—	—	+0,42**	—	+0,57**	—	—	—
E ₂	—	—	—	—	+0,51**	+0,86**	+0,33*	—
ГСПГ	—	—	—	—	-0,52**	-0,60**	—	—
Инд. св. ТЕСТ	—	—	—	—	—	+0,67**	—	—
Инд. св. E ₂	—	—	—	—	—	—	—	—

** p ≤ 0,01; * p ≤ 0,05

Таблица 4

Коэффициенты бивариантной корреляции между минеральной плотностью кости, ПТГ и половыми гормонами у реципиентов-мужчин в отдаленные сроки после АТП (n=39)

Факторы	Минеральная плотность костной ткани (МПК)			
	Поясничные позвонки (L ₂ —L ₄)	Шейка бедра	Треугольник Варда	Трохантер
ПТГ	-0,483**	-0,487**	-0,565**	-0,530*
ТЕСТ	—	—	—	—
E ₂	—	—	—	—
ГСПГ	-0,40*	-0,62**	-0,61**	-0,49**
Инд. св. ТЕСТ	—	+0,53**	+0,48**	+0,50**
Инд. св. E ₂	—	+0,39*	+0,44*	+0,42*

** p ≤ 0,01; * p ≤ 0,05

ГСПГ, между ними, кумулятивной дозой преднизолона, длительностью послеоперационного периода и уровнем ПТГ у мужчин в поздние сроки после АТП получены умеренные, но достоверные прямые корреляции (r=+0,39, r=+0,35 и r=+0,39; p<0,05; соответственно). По-видимому, длительная глюкокортикоидная терапия и гиперсекреция ПТГ влекут за собой относительное повышение ГСПГ, которое является, как оказалось, предиктором МПК позвоночника и бедра и у мужчин после АТП. Патфизиологические механизмы выявленных нами взаимосвязей нуждаются, однако, в дальнейших исследованиях. И тестостерон, и эстрадиол у мужчин осуществляют свои эффекты на процессы резорбции и формирования кости с помощью медиаторов ОПГ и ИФР-1 [13]. Однако публикаций, посвященных анализу взаимосвязи между половыми гормонами и медиаторами у реципиентов АТП, мы не встретили. По данным литературы, уровень ОПГ в отдаленные сроки после АТП не отличается от значений у здоровых, а уровень ИФР-1 повышен [12]. Однако анализ отклонений со стороны ОПГ и ИФР-1 был проведен авторами в смешанной группе реципиентов и со сроками после АТП от 1 месяца до 10 лет [12]. Вместе с тем, по нашим данным, у мужчин в отдаленные сроки после АТП имеют место, напротив, повышение клеточного регулятора остеокластической резорбции ОПГ и снижение ИФР-1. Известно, что причиной повышения ОПГ и снижения ИФР-1 у мужчин может быть дефицит тестостерона [13]. У реципиентов АТП, однако, между ОПГ и ИФР-1, с одной стороны, и ТЕСТ или Инд. св. ТЕСТ, с другой стороны, каких-либо корреляций мы не обнаружили. В то же время между ОПГ и эстрадиолом, как и у здоровых мужчин [13], нам удалось получить умеренную, но достоверную прямую корреляцию (табл. 5). Таким образом, повышение МПК у мужчин в поздние сроки после АТП, по-видимому, частично связано с имеющим место повышением эстрадиола. В то же время какой-либо связи между ИФР-1 и эстрадиолом выявить не удалось. Не выявлено также у мужчин-реципиентов АТП и непосредственной связи между изменениями со стороны медиаторов гормональной регуляции ОПГ и ИФР-1, с одной стороны, и нарушениями костного обмена и МПК, с другой. Причины снижения ИФР-1 у мужчин в отдаленные сроки после АТП также остаются невыясненными. Выявить непосредственную зависимость ИФР-1 от кумулятивной дозы глюкокортикоидов, которые, как известно, подавляют его продукцию, у мужчин-реципиентов АТП не удалось. Поскольку уровень ИФР-1 в сыворотке крови отражает преимущественно его продукцию печенью и в меньшей степени продукцию остеобластами, можно также предположить, что причиной снижения ИФР-1 у реципиентов АТП, как и у реципиентов ОТТС (статья в печати), является гепатотоксичность циклоспорина вследствие длительного его приема. В пользу такого предположения говорит и выявляемое у реципиентов АТП и реципиентов ОТТС снижение ГСПГ, также продуцируемого печенью. В то же время между ИФР-1 и ПТГ нами получена высокодостоверная прямая корреляция (табл. 5), указывающая на то, что уровень ИФР-1 у реципиентов в отдаленные сроки после АТП частично зависит от выраженности гиперсекреции ПТГ. Так, у реципиентов АТП с ХПН более выраженная, чем у реципиентов с удовлетворительной функцией пересаженной почки, гиперсекреция ПТГ сочетается и с относительным увеличением ИФР-1 (табл. 3).

Гиперпаратиреоз после АТП, как показано нами ранее, обусловлен в значительной степени нарушением функции почечного трансплантата вследствие хронической трансплантационной нефропатии, включая нефротоксичность циклоспорина [1, 3]. Кроме того, в настоящем исследовании нам удалось выявить также достоверные отрицательные корреляции между ПТГ и Инд. св. ТЕСТ, а также между ПТГ и Инд. св. E_2 (табл. 5). Полученные корреляции свидетельствуют о том, что выраженность гиперпаратиреоза у мужчин в отдаленные сроки после АТП в значительной степени связана с нарушениями эндогенной секреции половых гормонов. Известно, что дефицит и тестостерона, и эстрадиола сопровождается снижением всасывания кальция в кишечнике и снижением реабсорбции кальция в почках, ведущими к транзиторной гипокальциемии и развитию вторичного гиперпаратиреоза [13].

Таким образом, нарушения костного обмена и потери МПК скелета у мужчин в отдаленные сроки после АТП связаны, по нашим данным, как с гиперпаратиреозом, так и с нарушениями секреции тестостерона, эстрадиола и ГСПГ. Более того, дефицит биологически активного тестостерона и эстрадиола, наряду с ухудшением функционального состояния пересаженной почки, также является причиной гиперсекреции ПТГ. Значительное отставание процесса костного формирования у реципиентов АТП обусловлено снижением продукции ИФР-1, которое не связано с дефицитом половых гормонов, а является, по-видимому, следствием гепатотоксичности циклоспорина. Увеличение ОПГ частично обусловлено относительным увеличением эстрадиола и направлено на подавление ускоренной костной резорбции и уменьшение костных потерь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подавление формирования кости, выраженное ускорение резорбции кости и снижение МПК позвоночника и бедра у мужчин в отдаленные сроки после АТП ассоциируются со снижением тестостерона, ГСПГ и ИФР-1 и с повышением эстрадиола, ОПГ и ПТГ. Нарушения костного обмена и потери костной ткани у мужчин-реципиентов АТП с начальной ХПН выражены в большей степени, чем у мужчин с удовлетворительной функцией почечного трансплантата, и сочетаются с более значительной гиперсекрецией ПТГ и значительным снижением Инд. св. ТЕСТ. Степень выраженности резорбции (уровень БКЛ) у мужчин после АТП связана со степенью снижения фракции свободного (биологически активного) тестостерона (Инд. св. ТЕСТ) и свободного эстрадиола (Инд. E_2), а выраженность подавления активности остеобластов (КЩФ) — со степенью снижения эстрогенов (E_2 и Инд. E_2). Выраженность потерь МПК во всех отделах бедра у мужчин после АТП определяется степенью снижения индексов свободного тестостерона и свободного эстрадиола (прямые корреляции) и степенью повышения ГСПГ и ПТГ (отрицательные корреляции), а выраженность аксиальной остеопении — только степенью повышения ГСПГ и ПТГ. Степень повышения ГСПГ связана с длительностью периода после АТП и кумулятивными дозами преднизолона, а ПТГ — со степенью снижения индексов свободного тестостерона и свободного эстрадиола. Уровень ОПГ у мужчин-реципиентов АТП частично связан с уровнем эстрадиола, а уровень ИФР-1 — с гиперсекрецией ПТГ. Отставание процесса формирования кости от процесса резорбции у мужчин в поздние сроки после АТП связано со снижением ИФР-1, обусловленным, по-видимому, гепатотоксичностью циклоспорина. Увеличение ОПГ в отдаленном периоде после АТП носит, вероятно, компенсаторный характер и направлено на подавление костной резорбции и костных потерь.

SUMMARY

Lumbar spine and hip bone mineral density (BMD), bone turnover markers [bone alkaline phosphatase (bALP), osteocalcin (OC), aminoterminal procollagen I propeptide, bone acid phosphatase (bACP), β -crosslaps (CTX)], sex hormones [testosterone, estradiol (E_2), sex hormone-binding globulin (SHBG), free androgen index (FAI), free estrogen index (FEI)], parathyroid hormone (PTH), osteoprotegerin (OPG) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1)] were determined in 39 men in age 42 ± 10 years (33 with

well renal function and 6 — with renal failure (RF) 44 ± 26 months following KT receiving triple immunosuppressive therapy (CysA, prednisolone and azathioprine). Increased CTX, bACP, OC and decreased bALP so as BMD were associated in men following KT with low testosterone, SHBG and IGF-1 and high E_2 , OPG and PTH. There was more degree of bone turnover disturbances, decreased BMD, PTH hypersecretion and low FAI in RF. There were significant positive relationships between serum testosterone and E_2 , FEI and FAI, bALP and E_2 , bALP and FEI, femur BMD and FAI, femur BMD and FEI, OPG and E_2 , IGF-1 and PTH. There were significant inverse correlations between serum CTX and FAI, CTX and FEI, hip (spine) BMD and SHBG, hip (spine) BMD and PTH so as between PTH and FAI, PTH and FEI. So bone turnover disturbances, hip BMD losses and PTH hypersecretion in men at late time following KT associated with sex hormone deficiency. Predictor of high bone turnover and as vertebral as femur bone losses after KT besides PTH hypersecretion was serum SHBG. Decreased IGF-1 was the reason of bone forming suppression and possibly was following cyclosporine hepatotoxicity. OPG increasing was associated partly with high estradiol and was compensatory to attenuation of bone resorption and bone losses.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томила Н.А., Ведерникова Р.Н., Ермоленко А.Е., Ильницкий В.В., Шумаков В.И. Костный метаболизм и потери костной ткани в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). Одномоментное исследование // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 2. С. 30—33.
2. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томила Н.А., Коляшвили Т.К., Хубутя М.Ш., Шумаков В.И. Остеопротегин, инсулинподобный фактор роста-1 и биохимические маркеры обмена кости у больных с остеопатиями после пересадки почки и сердца // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 2. С. 2—5.
3. Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томила Н.А., Ведерникова Р.Н., Ермакова И.П. Биохимические маркеры костного метаболизма и потерь костной ткани после аллотрансплантации трупной почки. Одномоментное исследование // Клини. лаб. Диагностика. 2005. № 11. С. 3—8.
4. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N, Politt D, Frank RD, Westenfeld R, Iltel TH, Floege J. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones // Osteoporos Int. 2005;16(12):1611—20.
5. Cueto-Manzano AM, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison AJ. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients // Nephrol Dial Transplant. 2001;16(6):1245—50.
6. Fassbender WJ, Balli M, Gortz B, Hinrichs B, Kaiser HE, Tracke HS. Sex steroids, biochemical markers, bone mineral density and histomorphometry in male osteoporosis patients // In Vivo. 2000;14(5): 611—8.
7. Hampson G, Bhargava N, Cheung J, Vaja S, Seed PT, Fogelman I. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis // Metabolism. 2002; 51(11):1458—62.
8. Hofle G, Tautermann G, Saely CH, Drexel H. Sex-hormone-binding globulin is negatively correlated with femoral bone-mineral density in male cardiac-transplant recipients. // Wien Klin Wochenschr. 2004;116(5—6):170—5.
9. Kantarci G, Sahin S, Uras AR, Ergin H. Effects of different calcineurin inhibitors on sex hormone levels in transplanted male patients // Transplant Proc. 2004;36(1):178—9.
10. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, Toki K, Kyo M, Permpongkosol S, Kojima Y, Inoue T, Wang JD, Okuyama A. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation // Transpl Int. 2000;13 Suppl 1:S431—5.
11. Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B. Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. // Bone. 2004;34(6):933—9.
12. Malyszko J, Malyszko JS, Wolczynski S, Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its correlations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplant recipients // Transplant Proc. 2003; 35(6):2227—9.
13. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton // Endocr Rev. 2002;23(3):279—302. Review.
14. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism // Osteoporos Int. 2005;16(2):142—8.
15. Tauchmanova L, Carrano R, Sabbatini M, De Rosa M, Orio F, Palomba S, Cascella T, Lombardi G, Federico S, Colao A. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women // Hum Reprod. 2004;19(4):867—73.
16. Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, Nanni G, Favi E, Brescia A, Castagneto M. Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation // Transplant Proc. 2005;37(4):1915—7.