

# ОСТЕОПОРОЗ АКСИАЛЬНОГО СКЕЛЕТА И ЕГО ПРИЧИНЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ (ПОЧКИ И ПЕЧЕНИ)

И. А. ПРОНЧЕНКО<sup>1\*</sup>, В. П. БУЗУЛИНА<sup>2</sup>, И. П. ЕРМАКОВА<sup>3</sup>, Я. Г. МОЙСЮК<sup>4</sup>

<sup>1</sup>к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ;

<sup>2</sup>к.б.н., врач клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ;

<sup>3</sup>д.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ;

<sup>4</sup>д.м.н., профессор, зав. отделом клинической трансплантологии ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ.

**Цель.** Изучить частоту остеопороза и его основные детерминанты у женщин в постменопаузе в сроки > 12 месяцев после аллотрансплантации трупной почки (АТП) и ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Материалы и методы.** У 24 женщин в постменопаузе после АТП (32 наблюдения) и у 17 — после ОТП (43 наблюдения) исследовали минеральную плотность кости поясничных позвонков (МПК), биохимические маркеры костного обмена, эстрадиол и паратиреоидный гормон (ПТГ) в сыворотке крови.

**Результаты.** Остеопороз выявлен соответственно у 45% и 35%, гиперпаратиреоз — у 90% и 37% женщин после АТП и ОТП. МПК прямо связана с индексом свободного эстрадиола у женщин после АТП и ОТП и обратно с ПТГ у женщин после АТП, — с маркерами костного обмена, длительностью заболевания до операции и уровнем билирубинемии после ОТП и была значительно ниже у женщин с холестатическими заболеваниями печени.

**Заключение.** Основные детерминанты остеопороза у женщин в постменопаузе после АТП — дефицит эстрадиола и гиперпаратиреоз, после ОТП — холестатические заболевания печени, дисфункция трансплантата и дефицит эстрадиола. Остеопороз у женщин с иммуносупрессией без глюкокортикоидов и нормобилирубинемией, как и первичный остеопороз, связан с ускоренным костным обменом, а у женщин с дисфункцией трансплантата — с ускоренной костной резорбцией.

**Ключевые слова.** Аллотрансплантации трупной почки, ортотопическая трансплантация печени, женщины в постменопаузе, минеральная плотность кости, биохимические маркеры костного обмена.



## ВВЕДЕНИЕ

По данным одномоментных исследований, в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП) и ортотопической трансплантации печени (ОТП) 40—45% реципиентов имеют остеопению и 10% — 50% остеопороз [1, 2, 3, 4]. Показано, что риск развития остеопороза и переломов костей в отдаленные сроки после пересадки солидных органов у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин и у женщин в пременопаузе [1, 4, 5]. Костные потери в области аксиального скелета после пересадки солидных органов связывают с нарушениями костного метаболизма вследствие иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и/или ингибиторами кальциневрина (циклоsporином или такролимусом), вторичного гиперпаратиреоза, гипогонадизма и ухудшения функции пересаженного органа [2, 3, 6, 7, 8]. Гипогонадизм после пересадки солидных органов у женщин старшего возраста может быть обусловлен как менопаузой, так и иммуносупрессивной терапией. В отдаленные сроки после успешной АТП потери МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе объясняют, главным образом, гиперпаратиреозом, выраженность которого зависит от продолжительности гемодиализа до операции, и дефицитом эстрадиола [1, 2, 7, 9, 10]. Выраженность костных потерь у женщин в поздние сроки после ОТП, по данным одних авторов, обусловлена исключительно менопаузальным статусом [5, 11], в то время как, по данным других, главным образом, тяжестью, продолжительностью и этиологией цирроза печени до операции и более значительно при холестатических заболеваниях печени [3, 5, 12, 13]. Однако сведений о частоте остеопороза, а также анализа основных детерминант вертебральных костных потерь у женщин в постменопаузе в поздние сроки после пересадки солидных органов в литературе мы не нашли.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение у женщин в постменопаузе в поздние сроки после АТП и ОТП: 1) связи между МПК поясничных позвонков и состоянием костного обмена; 2) роли снижения эндогенной секреции эстрадиола, гиперпаратиреоза и глюкокортикоидной терапии в нарушениях костного обмена и потерях МПК поясничных позвонков; 3) влияния дисфункции пересаженного органа на костный обмен и кост-

ные потери в области аксиального скелета и 4) выявление основных детерминант костных потерь аксиального скелета у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после пересадки почки и печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состояние минеральной плотности кости поясничных позвонков (МПК L<sub>2</sub>—L<sub>4</sub>) и костного обмена были исследованы в динамике у 24 женщин в постменопаузе (32 наблюдения) в отдаленные сроки после АТП (группа I) и у 17 женщин в постменопаузе (43 наблюдения) в отдаленные сроки после ОТП (группа II). Группы I и II составили женщины, у которых на день обследования на протяжении не менее 12 месяцев не было менструаций и которые не получали заместительной гормональной терапии. Возраст женщин и сроки после АТП колебались соответственно от 45 до 63 лет и от 12 до 163 месяцев, после ОТП — от 47 до 65 лет и от 13 до 62 месяцев. До ОТП 11 женщин (30 наблюдений) страдали первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и 6 женщин (13 наблюдений) — нехолестатическими заболеваниями печени (3 из них — хроническими вирусными гепатитами, 1 — токсическим гепатитом и 2 — гепатоцеллюлярной карциномой). Все реципиенты АТП получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (преднизолон, азатиоприн, циклоsporин А), а реципиенты ОТП — такролимус, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с микрофенолатом мофетилем (СеллСептом) и/или метилпреднизолоном. Глюкокортикоиды входили в иммуносупрессивную терапию у 10 женщин (21 наблюдение) после ОТП: из них у 9 женщин (20 наблюдений) с ПБЦ и у 1 женщины (1 наблюдение) с хроническим гепатитом. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) наблюдалась у 6 из 26 женщин после АТП (23%) и у 4 из 19 женщин после ОТП (21%); Нарушение функции печени имело место у 10 из 22 женщин после ОТП (45.5%). Клиническая характеристика групп женщин после пересадки почки и печени представлена в табл. 1.

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли маркеры формирования кости — остеокальцин (ОК), аминокислотный пропептид проколлагена I типа (АТШПК1) и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), маркеры резорбции кости — β-изомер С-телопептида коллагена I типа, или так

\* e-mail: lab\_transpl\_nii@mail.ru

называемые  $\beta$ -кросслапы (БКЛ), костную тартратрезистентную кислоту фосфатазу (КТРКФ), паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин 25(ОН) $D_3$  (только у пациентов после пересадки печени), эстрадиол (Е2) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), а также креатинин, общий билирубин, аланиновую (АЛТ) и аспарагиновую (АСТ) аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансептидазу (ГГТ) и общую щелочную фосфатазу (ЩФ общ.). Биохимические маркеры костного обмена и его гормональной регуляции исследовали либо в день забора крови, либо в последующие дни в сыворотке крови, которая хранилась без размораживания в морозильной камере при  $-80^{\circ}\text{C}$ . ОК, АТПК, БКЛ, ПТГ, витамин 25(ОН) $D_3$ , Е2 и ГСПГ определяли иммунохимическими методами наборами фирмы «Roche» (Германия) на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 фирмы «Roche» (Германия). КТРКФ — фракцию 5б (норма 1.63—4.82 ед/л) у пациентов после пересадки печени определяли иммуноферментным методом набором фирмы «IDS Ltd» (Великобритания) на анализаторе «Пикон» (Россия). КЩФ (норма 14—42 ед/л) у реципиентов после ОТП определяли иммуноферментным методом набором фирмы «GUIDEL» (Германия) на анализаторе «Пикон» (Россия), а у реципиентов после АТП — в % методом электрофореза на агарозе с помощью наборов Hydrogel ISO-PAL K20 фирмы «Sebia» (Франция) с последующим расчетом, исходя из ее содержания в % и значений общей ЩФ. Индекс свободного эстрадиола (Инд.св.Е2) рассчитывали в % как умноженное на 100 отношение концентрации Е2 к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль). Креатинин, общий билирубин (норма 5—20 мкмоль/л), АЛТ (норма 5—40 ед/л), АСТ (норма 5—40 ед/л), ГГТ (норма 11—49 ед/л), ЩФ общ. (норма 0—270 ед/л) и КТРКФ (норма 1.13—3.87) (у пациентов после пересадки почки) определяли колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе Хитахи-912 (Германия). Минеральную плотность костной ткани (МПК) в области поясничных позвонков ( $L_2-L_4$ ) исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы «LUNAR» (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия. В соответствии с рекомендациями ВОЗ значения Т-критерия МПК от  $-2.5$  и ниже расценивали как наличие остеопороза, а значения Т-критерия МПК между  $-2.5$  и  $-1.0$  (включительно) — как наличие остеопении.

Групповые результаты всех параметров выражали в виде среднейсреднеквадратичное отклонение от средней (MSD) и сравнивали со средними значениями у здоровых молодых женщин или у здоровых женщин в постменопаузе. Для сравнения частоты остеопороза и гиперпаратиреоза у женщин после АТП и ОТП, а также частоты снижения МПК у реципиентов ОТП в зависимости от холестаза использовали  $\chi^2$  тест. При анализе парной корреляции вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Наиболее значимые детерминанты МПК устанавливали на основании множественной линейной регрессии с использованием метода отбора исключением независимых переменных (критерий исключения  $P < 0.2$ ). Для реципиентов АТП в качестве независимых переменных вводились ПТГ, Инд.св.Е2, функция трансплантата и кумулятивная доза метилпреднизолона, а для реципиентов ОТП — дополнительно холестаз и продолжительность цирроза печени до операции. Критический уровень двусторонней значимости различия показателей принимали равным 0.05. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9.0 (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В поздние сроки после пересадки солидных органов МПК поясничных позвонков у женщин в постменопаузе была снижена, при том в значительно большей степени у женщин после АТП (табл. 2). Вместе с тем, достоверных различий в частоте и выраженности остеопении и остеопороза у женщин в постменопаузе обеих групп не выявлено. У женщин после АТП костные потери отмечены на фоне в среднем повышения только маркеров резорбции кости, при том значения всех маркеров костного обмена (за исключением КТРКФ) при остеопорозе поясничных позвонков достоверно не отличались от значений при остеопении (табл. 3). У женщин после ОТП и остеопении, и остеопороз ассоции-

ровались с повышением не только маркеров резорбции, но и маркеров формирования кости, и все маркеры костного обмена (за исключением КЩФ) при остеопорозе были выше, чем при остеопении (табл. 3). Между МПК поясничных позвонков и маркерами костного обмена у женщин после ОТП, в отличие от женщин после АТП, наблюдались высоко достоверные отрицательные корреляции, при том наиболее тесная обратная связь выявилась между МПК и ТРКФ5б (табл. 4). ПТГ у женщин после пересадки почки и при остеопении, и при остеопорозе был повышен значительно и в одинаковой степени ( $\sim$  в 4—5 раз), а у женщин после ОТП  $\sim$  в 1.5 раза и только при остеопении (табл. 5). Уровень эстрадиола был достоверно снижен только при остеопорозе у женщин после АТП, в то время как Инд.св.Е2 во всех анализируемых группах соответствовал значениям у здоровых женщин в постменопаузе. Уровень 25(ОН) $D_3$  при остеопении и остеопорозе у женщин после ОТП был снижен в аналогичной степени. При бивариантном корреляционном анализе у женщин после пересадки почки МПК поясничных позвонков тесно и положительно коррелировала только с индексом св.Е2, в то время как у женщин после ОТП — отрицательно с продолжительностью заболевания до операции и с концентрацией билирубина в сыворотке крови (табл. 6).

### Гиперпаратиреоз и его роль в снижении МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП.

Гиперпаратиреоз наблюдался у 90.5% женщин после АТП и у 37.5% женщин после ОТП. При многовариантном регрессионном анализе у женщин после АТП была получена отрицательная корреляция между МПК поясничных позвонков и уровнем ПТГ (высоко достоверный стандартизованный коэффициент — таблица 10). Уровень ПТГ у женщин после АТП был связан положительно с продолжительностью заболевания до операции ( $r=+0.462$ ;  $p=0.010$ ) и не зависел от уровня эстрадиола и концентрации креатинина в сыворотке крови. Уровень ПТГ у женщин в постменопаузе после ОТП отрицательно коррелировал только с уровнем витамина 25(ОН) $D_3$  ( $r=-0.416$ ,  $p<0.01$ ). Однако у женщин после ОТП гиперпаратиреоз ассоциировался с достоверно более низкой эндогенной секрецией эстрадиола (соответственно при гиперпаратиреозе и без гиперпаратиреоза  $32\pm 23$  и  $92\pm 109$  пмоль/л,  $p=0.01$ ). Кроме того, в группе женщин с гиперпаратиреозом между ПТГ и Е2, а также между ПТГ и Инд.св.Е2 были получены достоверные отрицательные корреляции (соответственно:  $r=-0.641$ ,  $p=0.034$  и  $r=-0.609$ ,  $p=0.047$ ;  $n=11$ ).

### Хроническая почечная недостаточность (ХПН) и её роль в снижении МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП.

ХПН в начальной стадии наблюдалась у 23% женщин после АТП и у 21% женщин после ОТП (концентрация креатинина в сыворотке крови при ХПН после АТП и ОТП составляла соответственно  $0.136\pm 0.01$  и  $0.129\pm 0.01$  ммоль/л). Однако каких-либо особенностей в состоянии МПК поясничных позвонков, костного обмена и гормональной регуляции при ХПН в обеих группах женщин (возможно из-за их малочисленности) не выявлено.

### Роль холестаза, глюкокортикоидов и функционального состояния печеночного трансплантата в снижении МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после ОТП.

Снижение МПК поясничных позвонков было выявлено у 100% женщин с холестатическим заболеванием печени (с ПБЦ) и у 62% женщин с нехолестатическими заболеваниями печени ( $\chi^2=11.9$ ,  $p=0.001$ ). При этом остеопороз имел место у 42% женщин с ПБЦ и только у 14% женщин с нехолестатическими заболеваниями печени ( $P=0.001$ ). Более выраженное снижение МПК поясничных позвонков при ПБЦ (группа ПА) ассоциировалось с ускоренным костным обменом (повышенные значения БКЛ и ОК) и с достоверно более высокими показателями холестаза, в то время как небольшое снижение МПК при нехолестатических заболеваниях печени (группа ПБ) — только с ускорением костной резорбции (повышением БКЛ) и снижением эндогенной секреции эстрадиола (табл. 7). Более значительные костные потери у женщин с ПБЦ могли быть связаны как с ухудшением функционального состояния печеночного трансплан-

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП) и ортотопической трансплантации печени (ОТП)

| Показатели                                           | Женщины в постменопаузе в отдаленные сроки |                                     |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                      | после АТП<br>Группа I<br>(n=24/32*)        | после ОТП<br>Группа II<br>(n=17/43) |
| Возраст (годы)                                       | 52.1±7.0                                   | 54.3±4.5                            |
| Продолжительность заболевания до операции (мес.)     | 58.3±25.2                                  | 67.8±42.5                           |
| Время после операции (мес.)                          | 44.5±35.3 <sup>х</sup>                     | 28.2±14.3                           |
| Суммарная доза метилпреднизолона (г)                 | 16.3±9.2 <sup>х</sup>                      | 4.8±2.1<br>(n=10/21)                |
| Концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л) | 97.8±24.3                                  | 94.6±20.8                           |
| ХПН (%)                                              | 23                                         | 21                                  |
| Нарушение функции печени (%)                         | —                                          | 45.5%                               |

Здесь и далее: & — число пациентов/число наблюдений;

х — достоверные отличия от группы II (p < 0.05).

Таблица 2

Частота и выраженность потерь МПК L<sub>2</sub>—L<sub>4</sub> у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП

|                  | МПК L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub> | МПК L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub> (Т-критерий; М±SD) |                                                 |                                                 |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                  |                                    | Нормальная                                            | Остеопения                                      | Остеопороз                                      |
| АТП<br>Группа I  | -2.54±                             | +1.9<br>n=1<br>(3.4%)                                 | Группа Ia<br>-1.9±0.49*<br>n=12/15<br>(51.7%)   | Группа Ib<br>-3.62±1.06*т<br>n=10/13<br>(44.8%) |
| ОТП<br>Группа II | -1.87±1.25*<br>(n=19/40)           | +0.32±0.58<br>n=2/5<br>(12.5%)                        | Группа IIa<br>-1.60±0.46*<br>n=11/21<br>(52.5%) | Группа IIb<br>-3.24±0.46*т<br>n=6/14<br>(35.0%) |

\*здесь и далее достоверные различия со здоровыми (p < 0.05);

х — достоверные различия между группами I и II;

т — достоверные различия между группами Ib — Ia и Ib — IIa (p = 0.000)

Таблица 3

Состояние костного обмена при остеопении и остеопорозе поясничных позвонков у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП

| Параметры     | Женщины в постменопаузе              |                                      |                                       |                                      |
|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|               | После АТП<br>Группа I                |                                      | После ОТП<br>Группа II                |                                      |
|               | Остеопения<br>Группа Ia<br>(n=12/15) | Остеопороз<br>Группа Ib<br>(n=10/13) | Остеопения<br>Группа IIa<br>(n=11/21) | Остеопороз<br>Группа IIb<br>(n=6/14) |
| БКЛ (пг/мл)   | 0.71±0.28*т                          | 0.74±0.3*                            | 0.44±0.25*                            | 0.82±0.39*т                          |
| КТРКФ (ед/л)  | 5.71±1.87*т                          | 4.6±0.72*                            | 2.84±0.74*                            | 4.15±1.44*т                          |
| ОК (нг/мл)    | 35.3±24.6                            | 61.8±59.7                            | 28.3±14.3                             | 48.7±24.9*т                          |
| КШФ (ед/л)    | 24.5±16.4                            | 22.8±4.3                             | 42.6±24.9*                            | 39.7±21.1                            |
| АТШПК (нг/мл) | 44.6±23.7                            | 60.6±21.4*                           | 59.8±30.7*                            | 112.3±62.6*т                         |

т — достоверные различия между группами Ia — Ib и Ib — IIa (p < 0.05);

н — достоверные различия между группами Ia — IIa и между группами Ib — IIb (p < 0.05).

Нормальные значения: БКЛ 0.3±0.2 пг/мл, КТРКФ 3.23±0.81, ОК 28±

Таблица 4

Коэффициенты бивариантной корреляции между минеральной плотностью кости и биохимическими маркерами костного обмена у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП

| Факторы | Минеральная плотность кости L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub> |                              |
|---------|------------------------------------------------------------|------------------------------|
|         | У женщин после АТП<br>(n=30)                               | У женщин после ОТП<br>(n=39) |
| БКЛ     | 0.003                                                      | -0.427**                     |
| КТРКФ   | 0.089                                                      | -0.571**                     |
| ОК      | -0.049                                                     | -0.393*                      |
| АТШПК   | -0.433                                                     | -0.467**                     |

Здесь и далее: \*\* — P ≤ 0.01; \* — P ≤ 0.05

Таблица 5

Состояние гормональной регуляции костного обмена и кумулятивные дозы метилпреднизолона при остеопении и остеопорозе поясничных позвонков у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП

| Параметры                    | Женщины в постменопаузе              |                                      |                                       |                                      |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                              | После АТП<br>Группа I                |                                      | После ОТП<br>Группа II                |                                      |
|                              | Остеопения<br>Группа Ia<br>(n=12/15) | Остеопороз<br>Группа Ib<br>(n=10/13) | Остеопения<br>Группа IIa<br>(n=11/21) | Остеопороз<br>Группа IIb<br>(n=6/14) |
| ПТГ (пг/мл)                  | 184±114*н                            | 196±113*н                            | 58.6±21т                              | 39.7±23                              |
| 25(ОН)Д <sub>3</sub> (нг/мл) | —                                    | —                                    | 21.4±9*                               | 21.1±16*                             |
| Е2 (пмоль/л)                 | 128±90                               | 72±36*                               | 66.2±96.2                             | 104±118                              |
| Инд.св.Е2 (%)                | 0.19±0.12                            | 0.12±0.06                            | 0.12±0.14                             | 0.18±0.21                            |
| Суммарная доза метипреда (г) | 17.2±9.0 н                           | 16.7±9.8 н                           | 4.56±1.4<br>(n=8/11)                  | 4.45±2.5<br>(3/7)                    |

т — достоверные различия между группами IIa — IIb (p < 0.05); н — достоверные различия между группами Ia — IIa и между группами Ib — IIb (p < 0.05). Нормальные значения у здоровых женщин в пременопаузе: ПТГ 40±12.8 пг/мл; 25(ОН)Д<sub>3</sub> 27±8.1 нг/мл. Значения у здоровых женщин в постменопаузе: Е2 110±47 пмоль/л; Инд.св.Е2 0.16±0.22%.

Таблица 6

Коэффициенты бивариантной корреляции МПК поясничных позвонков с ПТГ и Инд.св.Е2 у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП

| Факторы                                   | Минеральная плотность кости<br>L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub> |                       |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                           | У женщин<br>после АТП                                         | У женщин<br>после ОТП |
| ПТГ                                       | -0.309 (n=27)                                                 | +0.224 (n=37)         |
| Е2                                        | +0.460 (n=12)                                                 | -0.328 (n=36)         |
| Инд.св.Е2                                 | +0.825a (n=12)                                                | -0.052 (n=36)         |
| Продолжительность заболевания до операции | —                                                             | -0.539 a (n=31)       |
| Билирубин                                 | —                                                             | -0.377b (n=40)        |

a — P = 0.002; b — P = 0.017

Таблица 7

МПК поясничных позвонков и биохимические показатели костного обмена, гормональной регуляции и холестаза у женщин в постменопаузе с холестатическими (Группа IIa) и нехолестатическими (Группа IIb) заболеваниями печени в отдаленные сроки после ОТП

| Параметры                                       | Женщины в постменопаузе после ОТП |                        |                  |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------|
|                                                 | Группа IIa<br>(n=11/30)           | Группа IIb<br>(n=6/13) | P &<br>(IIa-IIb) |
| МПК L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub> (Т-критерий) | -2.44±                            | -0.96±1.15*            | 0.001            |
| БКЛ (пг/мл)                                     | 0.55±0.34*                        | 0.55±0.32*             | —                |
| ОК (нг/мл)                                      | 36.7±21.4*                        | 28.1±14.6              | —                |
| ПТГ (пг/мл)                                     | 48.6±20.3                         | 53.8±26.0              | —                |
| Е2 (пмоль/л)                                    | 94±31                             | 34±18*                 | 0.013            |
| Инд.св.Е2%                                      | 0.17±0.17                         | 0.09±0.11              | —                |
| Билирубин (мкмоль/л)                            | 40.3±62.8*                        | 14.6±4.2               | 0.034            |
| ЩФ общ. (ед/л)                                  | 469±575*                          | 220±63                 | 0.029            |
| ГГТ (ед/л)                                      | 116±156*                          | 44±34                  | 0.02             |
| Суммарная доза метилпреднизолона (г)            | 4.8±2.2<br>(n=9/20)               | 4.4<br>(n=1/1)         | —                |

P здесь и далее — достоверные различия между группами.

тата, так и с приемом глюкокортикоидов, которые входили в схему иммуносупрессии у большинства женщин группы IIa. Для оценки влияния глюкокортикоидов на МПК, костный обмен и эндогенную секрецию эстрадиола из групп IIa и IIb были выделены группы женщин, не получающих глюкокортикоиды (IIa0 и IIb0), и группа женщин, у которых глюкокортикоиды входили в схему иммуносупрессии (IIaГ). Однако в условиях иммуносупрессии без глюкокортикоидов МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ оказалась сниженной в среднем также до степени остеопороза (табл. 8). При том, более значительные костные потери у женщин с ПБЦ по сравнению с таковыми у женщин с нехолестатическими заболеваниями печени ассоциировались с выраженным ускорением костного обмена (повышенные значения



Таблица 8

МПК поясничных позвонков и биохимические показатели костного обмена, гормональной регуляции и холестаза у женщин в постменопаузе с холестатическими (Группа ПА0) и нехолестатическими (Группа ПБ0) заболеваниями печени на фоне иммуносупрессии без метилпреднизолона

| Параметры                                        | Женщины в постменопаузе после ОТП |                      |       |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------|
|                                                  | Группа ПА0 (n=5/9)                | Группа ПБ0 (n= 5/12) | P     |
| МПК $L_2-L_4$ (Т-критерий)                       | -2.54±                            | -0.77±1.12*          | 0.006 |
| БКЛ (пг/мл)                                      | 0.7±0.2 *                         | 0.55±0.34*           | —     |
| ОК (нг/мл)                                       | 52.9±20.4 *                       | 27.3±15.0            | 0.007 |
| ПТГ (пг/мл)                                      | 52.6±24.2                         | 56.7±25.2            | —     |
| E2 (пмол/л)                                      | 33.2±30.1*                        | 35±18*               | —     |
| Инд.св.Е2                                        | 0.08±0.07*                        | 0.10±0.11            | —     |
| Билирубин (мкмоль/л)                             | 13.2±4.8                          | 13.9±3.5             | —     |
| Время после ОТП (мес.)                           | 23 ±11                            | 27±11                | —     |
| Продолжительность заболевания до операции (мес.) | 94±59                             | 41±34                | 0.06  |

Таблица 9

МПК поясничных позвонков и биохимические показатели костного обмена, гормональной регуляции и холестаза у женщин с ПБЦ в постменопаузе на фоне удовлетворительной функции (Группа ПАГ-1) и дисфункции (Группа ПАГ-2) трансплантата и иммуносупрессии с метилпреднизолоном в отдаленные сроки после ОТП

| Параметры                                        | Женщины в постменопаузе после ОТП (Группа ПАГ) |                        |       |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------|
|                                                  | Группа ПАГ-1 (n=5/8)                           | Группа ПАГ-2 (n= 5/12) | P     |
| МПК $L_2-L_4$ (Т-критерий)                       | -1.70±                                         | -2.76±0.87*            | 0.018 |
| БКЛ (пг/мл)                                      | 0.26±0.13                                      | 0.62±0.42*             | 0.015 |
| ОК (нг/мл)                                       | 27.7±14.9                                      | 30.5±20.2              | —     |
| ПТГ (пг/мл)                                      | 54.9±10.5                                      | 40.7±21.3              | —     |
| E2 (пмол/л)                                      | 44.2±44.7*                                     | 182±135                | 0.011 |
| Инд.св.Е2                                        | 0.12±0.14                                      | 0.29±0.19              | 0.038 |
| Билирубин (мкмоль/л)                             | 16.6±6.2                                       | 78.6±87.7              | 0.033 |
| ЩФ общ. (ед/л)                                   | 165±73                                         | 776±793                | 0.022 |
| ГГТ (ед/л)                                       | 41±21                                          | 194±211                | 0.029 |
| Суммарная доза метилпреднизолона (г)             | 4.39±1.96                                      | 5.1±2.4                | —     |
| Время после ОТП (мес.)                           | 23.4±11.4                                      | 38.8±16.9              | 0.025 |
| Продолжительность заболевания до операции (мес.) | 78±36                                          | 70±12                  | —     |

БКЛ и ОК) и имели место на фоне аналогичного снижения эндогенной секреции эстрадиола и нормобилирубинемии. Поскольку группа женщин с ПБЦ, получающих метилпреднизолон (ПАГ), оказалась неоднородной по функциональному состоянию трансплантата (концентрация билирубина в ней в среднем составила 53.8±73.7 мкмоль/л), она была разделена на две группы: с удовлетворительной функцией (группа ПАГ-1) и дисфункцией (группа ПАГ-2) трансплантата (табл. 9). Оказалось, что в условиях иммуносупрессии с глюкокортикоидами и удовлетворительной функции трансплантата МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ была снижена в среднем только до степени остеопении, и это снижение наблюдалось на фоне нормального костного обмена и сниженной эндогенной секреции эстрадиола, при том в той же степени, что и у женщин с ПБЦ, не получающих глюкокортикоиды (группа ПА0 — табл. 8). На фоне дисфункции трансплантата, которая наблюдалась в более отдаленные сроки после пересадки печени, МПК поясничных позвонков была снижена в достоверно большей степени (в среднем до степени остеопороза), и это снижение ассоциировалось с ускорением только костной резорбции. В то же время уровень эстрадиола при дисфункции трансплантата был не только не снижен, но и обнаружил тенденцию к повышению, при этом суммарные дозы метилпреднизолона в обеих группах были аналогичными. У женщин с дисфункцией трансплантата была выявлена более тесная, чем в общей группе женщин после ОТП (табл. 6), отрица-

Таблица 10

Наиболее значимые детерминанты МПК поясничных позвонков у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП (стандартизованные коэффициенты b

| Независимые переменные                                              | Женщины после АТП (n=10) |       |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                                                     | b                        | P     |
| Инд.св.Е2                                                           | +0.685                   | 0.001 |
| ПТГ                                                                 | -0.463                   | 0.008 |
| Женщины после ОТП (n=27)                                            |                          |       |
| Холестаз                                                            | -0.651                   | 0.000 |
| Функция трансплантата                                               | -0.415                   | 0.004 |
| Инд.св.Е2                                                           | +0.297                   | 0.03  |
| Женщины после ОТП — иммуносупрессия без метипреда (n=16)            |                          |       |
| Инд.св.Е2                                                           | +0.572                   | 0.003 |
| Холестаз                                                            | -0.457                   | 0.013 |
| Женщины после ОТП — иммуносупрессия с метипредом (n=12)             |                          |       |
| Функция трансплантата                                               | -0.854                   | 0.000 |
| Продолжительность заболевания до ОТП                                | -0.732                   | 0.000 |
| Холестаз                                                            | -0.639                   | 0.001 |
| Женщины после ОТП — удовлетворительная функция трансплантата (n=17) |                          |       |
| Холестаз                                                            | -0.520                   | 0.010 |
| Инд.св.Е2                                                           | +0.445                   | 0.023 |
| Женщины после ОТП — дисфункция трансплантата (n=10)                 |                          |       |
| Билирубин                                                           | -0.627                   | 0.039 |

тельная корреляция между МПК поясничных позвонков и уровнем билирубина в сыворотке крови ( $r=-0.502$ ,  $p=0.024$ ;  $n=20$ ), а также были получены тесные положительные корреляции между маркерами резорбции БКЛ и ТРККФ и уровнем билирубинемии (соответственно:  $r=+0.648$ ,  $p=0.001$  и  $r=+0.762$ ,  $p=0.000$ ;  $n=20$ ).

Основные детерминанты МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП и ОТП. Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что основными детерминантами МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после АТП являются Инд.св.Е2 и ПТГ, в то время как в общей группе женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после ОТП — холестатические заболевания печени, функция трансплантата и Инд.св.Е2 (табл. 10). Наиболее тесная прямая зависимость МПК поясничных позвонков от Инд.св.Е2 после ОТП выявилась у женщин, у которых глюкокортикоиды не входили в схему иммуносупрессии, а также у женщин с удовлетворительной функцией трансплантата. В условиях иммуносупрессии с глюкокортикоидами основными детерминантами костных потерь у женщин в постменопаузе оказались функция трансплантата, продолжительность заболевания до операции и холестатические заболевания печени, а при дисфункции трансплантата — уровень билирубина в сыворотке крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В поздние сроки после пересадки солидных органов костные потери аксиального скелета были выявлены нами у абсолютного большинства женщин в постменопаузе, при том у 35—45% женщин наблюдался остеопороз. Костные потери у женщин после АТП ассоциировались с повышением в среднем только маркеров резорбции кости, а у женщин после ОТП — с повышением маркеров и резорбции, и формирования кости. Однако анализ вариантов отклонений со стороны биохимических маркеров костного обмена показал, что остеопороз сочетался с ускоренным костным обменом у 50% женщин в постменопаузе после АТП и у 54% женщин в постменопаузе после ОТП, в то время как остеопения у 70% женщин после АТП наблюдалась на фоне повышения только маркеров резорбции кости и у 71.4% женщин после ОТП — на фоне нормального костного обмена. Вместе с тем, непосредственная связь между выраженностью костных потерь в области аксиального скелета и состоянием костного обмена

была выявлена только у женщин после ОТП, о чем свидетельствовали более высокие значения маркеров костного обмена при остеопорозе, а также отрицательные корреляции между МПК поясничных позвонков и всеми маркерами костного обмена (табл. 3, 4). По данным литературы, в поздние сроки после пересадки солидных органов костные потери в области поясничных позвонков также связаны либо только с ускорением костной резорбции [2, 4], либо с ускорением обоих процессов костного ремоделирования [2]. Считается также, что ускоренный костный обмен является основной детерминантой развития постменопаузального, то есть первичного остеопороза [14]. Ускоренный костный обмен в поздние сроки после пересадки солидных органов у женщин в постменопаузе может быть связан как с гипогонадизмом, так и с повышенной секрецией ПТГ, а также с используемыми в качестве иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина (у реципиентов АТП циклоспорина, у реципиентов ОТП такролимуса). Однако непосредственной связи между биохимическими маркерами процессов костного ремоделирования и эндогенной секрецией эстрадиола и ПТГ у женщин после АТП мы не обнаружили, а у женщин после ОТП была получена слабая, но достоверная отрицательная корреляция только между маркером формирования остеокальцином и Инд.св.Е2 ( $r = -0.332$ ;  $p = 0.042$ ;  $n = 38$ ). Вместе с тем, потери МПК поясничных позвонков у женщин в постменопаузе в поздние сроки после АТП, по нашим данным, были тесно связаны со степенью снижения биологически доступного эстрадиола (достоверная положительная корреляция между МПК и Инд.св.Е2), в то время как в общей группе постменопаузальных женщин после ОТП такая корреляция отсутствовала. Вместе с тем, с помощью многофакторного регрессионного анализа (табл. 10) нам удалось показать, что в поздние сроки после ОТП у постменопаузальных женщин с удовлетворительной функцией печеночного трансплантата, а также у женщин, которые не получали с целью иммуносупрессии глюкокортикоиды, степень снижения МПК поясничных позвонков, как и после АТП, была положительно и тесно связана со степенью снижения Инд.св.Е2. По данным литературы, ускоренные костные потери в области аксиального скелета у постменопаузальных женщин в поздние сроки после АТП также обусловлены низкой эндогенной секрецией эстрадиола [1, 9, 10]. Вместе с тем, существенного влияния метилпреднизолона и его кумулятивных доз на степень снижения МПК поясничных позвонков и эндогенной секреции эстрадиола у женщин в постменопаузе в отдаленные сроки после пересадки почки (табл. 5) и печени (табл. 9) мы не выявили. Однако тот факт, что у большинства женщин с остеопенией и остеопорозом после АТП на фоне аналогичных и достаточно высоких кумулятивных доз метилпреднизолона наблюдалось преимущественное ускорение только костной резорбции (маркеры костного формирования при этом не отличались от нормальных значений — табл. 5), а также тот факт, что достоверное увеличение маркера костного формирования остеокальцина у постменопаузальных женщин с ПБЦ в поздние сроки после пересадки печени имело место только на фоне иммуносупрессии без глюкокортикоидов (табл. 8), подтверждают возможную роль глюкокортикоидов в подавлении процесса костного формирования. Анализ роли гиперпаратиреоза в развитии остеопороза после пересадки солидных органов показал, что у постменопаузальных женщин после АТП выраженность потерь МПК аксиального скелета была обратно связана с выраженностью гиперпаратиреоза (высоко достоверный стандартизованный коэффициент — табл. 10). Аналогичные данные у женщин в постменопаузе после АТП были получены при бивариантном корреляционном анализе и другими авторами [1]. Вместе с тем, у женщин в постменопаузе после ОТП такую связь между МПК поясничных позвонков и ПТГ выявить не удалось. В поздние сроки после АТП гиперпаратиреоз наблюдался нами практически у всех женщин в постменопаузе, в то время как после ОТП — только у 37% женщин. Выраженность гиперпаратиреоза у женщин после АТП, по нашим данным, как и по данным литературы [2], была прямо связана с продолжительностью хронической почечной недостаточности до операции и объяснялась, по-видимому, замедленной инволюцией гиперплазированных паративидных

желез. В то же время у женщин после ОТП уровень ПТГ отрицательно коррелировал только с уровнем 25(ОН)Д<sub>3</sub>. По данным литературы, гиперпаратиреоз в поздние сроки после пересадки солидных органов может быть обусловлен не только дефицитом витамина Д<sub>3</sub>, но и ухудшением функции почек вследствие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (такролимуса и в большей степени циклоспорина) [1, 7], однако прямых корреляций между ПТГ и концентрацией креатинина в сыворотке крови ни у женщин после АТП, ни у женщин после ОТП мы не выявили. Одной из причин вторичного гиперпаратиреоза у женщин в постменопаузе в поздние сроки после пересадки солидных органов может быть также и дефицит эстрогенов. Так, по данным литературы, у 35% женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом выявляется повышенный уровень ПТГ [16]. Ранее нами были получены тесные достоверные отрицательные корреляции между ПТГ и эстрадиолом (общим и биодоступным), которые имели место в общей группе женщин (в пре- и постменопаузе) в поздние сроки после АТП [9]. Однако в настоящем исследовании у женщин в постменопаузе после АТП такую зависимость выявить не удалось. Вместе с тем, у женщин в постменопаузе после ОТП гиперпаратиреоз ассоциировался с достоверно более низкой эндогенной секрецией эстрадиола, и в группе женщин с гиперпаратиреозом между ПТГ и эстрадиолом была получена тесная обратная корреляция. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин в постменопаузе в поздние сроки после пересадки солидных органов, и в частности после ОТП, дефицит эстрогенов может быть одной из причин персистирования или возникновения de novo вторичного гиперпаратиреоза. МПК поясничных позвонков, по нашим данным, была снижена у всех женщин с ПБЦ (у 42% из них до степени остеопороза) и у 62% женщин с нехолеstaticескими заболеваниями печени (только у 1 из них до степени остеопороза) и отрицательно коррелировала с продолжительностью заболевания до операции и уровнем билирубина в сыворотке крови (табл. 6). Однако анализ особенностей костных потерь у женщин в постменопаузе в поздние сроки после ОТП показал, что наиболее значительное снижение МПК (до степени остеопороза) наблюдалось у женщин с ПБЦ как на фоне приема метилпреднизолона и дисфункции трансплантата, так и на фоне иммуносупрессии без глюкокортикоидов и удовлетворительной функции трансплантата. Более того, на фоне иммуносупрессии без глюкокортикоидов МПК аксиального скелета у женщин с ПБЦ была достоверно ниже не только таковой у женщин с нехолеstaticескими заболеваниями печени, но и у женщин с ПБЦ на фоне приема глюкокортикоидов и удовлетворительной функции трансплантата. Обращал на себя внимание также тот факт, что остеопороз у женщин с ПБЦ на фоне иммуносупрессии без глюкокортикоидов ассоциировался, как и у женщин с первичным остеопорозом [14], с повышенным костным обменом и наблюдался не только на фоне нормальных показателей холестаза (нормобилирубинемии), но и эндогенной секреции эстрадиола, сниженной в той же степени, что и у женщин других групп с нормобилирубинемией. Более выраженные костные потери у женщин с ПБЦ в постменопаузе, не получающих глюкокортикоиды, могли быть связаны как с большей продолжительностью заболевания до ОТП [15], которая, однако, достоверно не отличалась от таковой в других группах, так и с повышенной чувствительностью кости к сниженному уровню половых гормонов, которая, по-видимому, имеет место у женщин с первичным остеопорозом [17]. Однако нельзя исключить, что наряду с менопаузой, и само заболевание ПБЦ, несмотря на разрешение холестаза, могло бы быть причиной повышенной чувствительности кости к сниженному уровню секреции эндогенного эстрадиола. На фоне дисфункции печеночного трансплантата остеопороз у женщин с ПБЦ был выявлен нами в более отдаленные сроки после операции и ассоциировался с ускорением костной резорбции. По данным литературы, хронические заболевания печени повышают в 2 раза частоту остеопороза у женщин в постменопаузе, и основной причиной остеопороза у этих пациентов также является ускоренная костная резорбция [18]. Вместе с тем, уровень эстрадиола при дисфункции трансплантата был достоверно выше, чем при удовлетворительной функции трансплантата

(табл. 10), несмотря на аналогичные суммарные дозы метилпреднизолона. На более высокий уровень эстрадиола в сыворотке крови у женщин с циррозом печени в постменопаузе, по сравнению со здоровыми женщинами в постменопаузе, и на его прямую связь с тяжестью заболевания указывают и другие авторы [19]. Механизмы повышения эстрадиола в терминальной стадии цирроза у женщин в постменопаузе не ясны, однако, по мнению упомянутых авторов, они могут носить защитный характер, направленный на сохранение скелета. Вместе с тем, основной детерминантой выраженности костных потерь в условиях дисфункции печеночного трансплантата у женщин в постменопаузе, по нашим данным, оказалась выраженность билирубинемии. Обратную взаимосвязь между МПК поясничных позвонков и уровнем билирубина в сыворотке крови при холестатических заболеваниях печени находили и другие авторы [3].

## ВЫВОДЫ

1. В поздние сроки после пересадки почки и печени МПК поясничных позвонков снижена у абсолютного большинства женщин в постменопаузе, при том у 40% — до степени остеопороза. МПК непосредственно связана с состоянием костного обмена (достоверные отрицательные корреляции) только у женщин после ОТП.

2. Потери МПК позвоночника у женщин в постменопаузе после АТП и ОТП (за исключением женщин с дисфункцией печеночного трансплантата) зависят от выраженности дефицита эндогенного эстрадиола (прямые корреляции между МПК и Инд.св.Е2) и у женщин после АТП от выраженности гиперпаратиреоза.

3. Гиперпаратиреоз наблюдался у абсолютного большинства женщин в постменопаузе после АТП и у 40% женщин в постменопаузе после ОТП. Выраженность гиперпаратиреоза у женщин после АТП была тесно связана с продолжительностью хронической почечной недостаточности до операции, а после ОТП — со степенью дефицита витамина ДЗ и эндогенного эстрадиола.

4. Непосредственного влияния глюкокортикоидной терапии на уровень эндогенной секреции эстрадиола и выраженность костных потерь в области аксиального скелета в поздние сроки после пересадки солидных органов у женщин в постменопаузе не выявлено.

5. У постменопаузальных женщин с ПБЦ костные потери выражены в большей степени, чем у женщин с нехолестатическими заболеваниями печени.

6. Минимальные костные потери у постменопаузальных женщин с нехолестатическими заболеваниями печени имели место на фоне иммуносупрессии без глюкокортикоидов, нормобилирубинемии и сниженной эндогенной секреции эстрадиола и ассоциировались с умеренным ускорением костной резорбции.

7. Остеопороз поясничных позвонков у постменопаузальных женщин с ПБЦ наблюдался как в условиях иммуносупрессии без глюкокортикоидов и нормобилирубинемии, так и в условиях иммуносупрессии с глюкокортикоидами и дисфункции трансплантата.

8. Остеопороз у постменопаузальных женщин с ПБЦ, выявляемый на фоне иммуносупрессии без глюкокортикоидов, ассоциировался, как и при первичном остеопорозе, с ускоренным костным обменом и сниженной в той же степени, что и у женщин с нехолестатическими заболеваниями печени, эндогенной секрецией эстрадиола и, таким образом, возможно, частично был обусловлен повышенной чувствительностью кости к дефициту эстрадиола.

9. Остеопороз у постменопаузальных женщин на фоне дисфункции трансплантата выявлялся в более отдаленные сроки после ОТП и ассоциировался с ускоренной костной резорбцией и с более высоким уровнем эстрадиола в сыворотке крови. Основной детерминантой костных потерь у женщин с дисфункцией трансплантата был уровень билирубина в сыворотке крови.

## SUMMARY

**Purpose.** The elucidation of the frequency and general determinants of postmenopausal women osteoporosis at the date >12 months following kidney allotransplantation (KA) and orthotopic liver transplantation (OLT). Materials and

methods: There were fulfilled estimations of bone biochemical markers, estradiol, parathyroid hormone (PTH) in blood serum so as bone mineral density of lumbar vertebrae (BMD) in 24 women following KA (32 estimations) and in 17 — after OLT (43 estimations). Results: Osteoporosis was revealed in 45% and 35%, hyperparathyroidism — in 90% and 37% women after KA and OLT accordingly. BMD was positively correlated with free estradiol index in women after KA and inversely with PTH in women after KA so as with bone biochemical markers, disease duration before operation, level of hyperbilirubinaemia in women after OLT and was more lower in women with cholestatic diseases. Conclusions: General determinants of osteoporosis in postmenopausal women following KA — estradiol deficit and hyperparathyroidism; after OLT — cholestatic liver diseases, transplant dysfunction and estradiol deficit. Osteoporosis in women with immunosuppression without glucocorticoids and normobilirubinaemia so as type 1 postmenopausal osteoporosis associated with increased bone turnover and in women with transplant dysfunction — with increased bone resorption.

**Key words.** Kidney allotransplantation, orthotopic liver transplantation, postmenopausal women, bone mineral density, biochemical bone markers.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N et al. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones // Osteoporos Int. 2005. V. 16(12). P.1611—20.
2. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. // Osteoporos Int. 2003. V. 14(8). P.617—630. Review.
3. Hay J.E. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation // J.hepatol. 2003. V. 38 (6). P. 856—865.
4. Patel S, Kwan JT, McCloskey E et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients // J Bone Miner Res. 2001. V. 16(10). P.1863—1870.
5. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // Liver Transpl. 2006. V. 12(9). P.1390—1402.
6. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П. и соавт. Костный метаболизм и потери костной ткани в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). Одномоментное исследование. Остеопороз и остеопатии 2005. № 2. С. 30—33.
7. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation // J Clin Endocrinol Metab. 2005. V. 90(4). P. 2456—2465. Review.
8. Segal E., Baruch Y., Kramsky R. et al. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients — after prolonged posttransplantation period // Clin. Transplant. 2003. V. 17(1). P. 13—19.
9. Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томилина Н.А. и др. Роль половых гормонов в потерях минеральной плотности костной ткани у женщин с удовлетворительной почечной функцией в поздние сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП) // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8, № 3. С. 254—259.
10. Cueto-Manzano AM, Freemont AJ, Adams JE. et al. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients // Nephrol Dial Transplant. 2001. V.16(6). P. 1245—1250.
11. Baccaro LF, Boin Ide F, Costa-Paiva L. et al. Is liver transplantation associated with decreased bone mass in climacteric women? // Rev Bras Ginecol Obstet. 2012. V. 34(7). P. 335—342.
12. Бузулина В.П., Мойсюк Я.Г., Пронченко И.А. и др. Минеральная плотность кости после пересадки печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII, № 1. С. 38—44.
13. Ермакова И.П., Мойсюк Я.Г., Бузулина В.П. и др. Динамика минеральной плотности кости у реципиентов после пересадки печени // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 2. С. 2—4.
14. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P. et al. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. J // Clin Endocrinol Metab. 2008. V. 93(7). P. 2622—2632.
15. Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis // Menopause. 2010. V. 17(1). P.135—139.
16. Mounach A, Quzzif Z, Wariaghli G et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // J Bone Miner Metab. 2008. V. 26(4). P.379—384.
17. Riggs BL, Khosla S, Atkinson EJ et al. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency // Osteoporos Int. 2003. V.14(9). P.728—733.
18. Üretmen S., Gol M., Cimrin D., İrmak E. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005. Vol. 123(1). P.67—71.
19. Gonzalez-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis // J Clin Endocrinol Metab. 2009. V. 94(12). P.: 4844—4850.