Роль половых гормонов в потерях минеральной плотности костной ткани у женщин с удовлетворительной почечной функцией в поздние сроки после аллотрансплантации трупной почки

И.А. Пронченко, В.П. Бузулина, Н.А. Томилина, Р.Н. Ведерникова, И.П. Ермакова

ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов» Росздрава, г. Москва

Significance of sex hormones in bone mineral losses in women with good graft function in late period after kidney transplantation

I.A. Pronchenko, V.P. Buzulina, N.A. Tomilina, R.N. Vedernikova, I.P. Yermakova

Ключевые слова: аллотрансплантация почки, остеопороз, минеральная плотность кости, половые гормоны.

У 56 женщин с удовлетворительной функцией пересаженной почки в сроки 47 ± 35 мес. после аллотрансплантации трупной почки (АТП) на фоне трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии исследованы биохимические маркеры формирования и резорбции кости, паратиреоидный гормон (ПТГ) и минеральная плотность кости (МПК) позвоночника и бедра. У 24 из них (у 15 в пременопаузе и у 9 в постменопаузе), кроме того, исследованы тестостерон, эстрадиол, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), остеопротегерин (ОПГ) и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Нарушения костного обмена (сочетание ускорения резорбции с нормальным или умеренно сниженным формированием кости), потери МПК бедра, снижение общего и свободного тестостерона, ГСПГ и ИФР-1 выражены в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе. Потери МПК позвоночника у женщин в постменопаузе более значительны и сочетаются со снижением эндогенного эстрадиола (в отличие от женщин в пременопаузе) и с более выраженным повышением ПТГ и ОПГ. Предикторами потерь МПК позвоночника у женщин являются ПТГ и ГСПГ (отрицательные корреляции) и свободный эстрадиол (прямая корреляция), а предикторами потерь МПК бедра, помимо ПТГ и ГСПГ, – общий и свободный тестостерон (прямые корреляции).

Bone turnover markers, parathyroid hormone (PTH), spine and hip bone mineral density (BMD) were determined in 56 women receiving triple immunosuppressive therapy with good graft function at 47 ± 35 months after KT. Estradiol, testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), osteoprotegerin (OPG) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) were estimated in 24 of them (15 in premenopause and 9 in postmenopause). Bone turnover disturbances (increased resorption and normal or decreased formation), hip BMD-losses, lowered level of total and free testosterone, SHBG and IGF-1 were similar in pre- and postmenopause women. Axial BMD-losses were more pronounced in postmenopause women, and correlated with lower estradiol and higher PTH and OPG levels. Axial bone losses in women after KT correlated with PTH and SHBG (inverse correlations) and with free estradiol (direct correlation). Apart from PTH and SHBG, hip bone losses correlated directly with the total and free testosterone.

Введение

Потери костной ткани различной степени выраженности (от остеопении до остеопороза) в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП) связывают с нарушениями костного метаболизма вследствие иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоидами и циклоспорином), вторичного гиперпаратиреоза и ухудшения функции пересаженной почки [1, 3, 5, 8, 11]. Среди причин активизации процесса костной резорбции и костных потерь у реципиентов АТП рассматривается также гипогонадизм, который может иметь место вследствие приема и глюкокортикоидов и циклоспорина. Показано, что у женщин-реципиентов риск развития остеопороза и переломов костей выше, чем у мужчин [13]. По данным единичных исследований

Адрес для переписки: *г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ФГУ НИИТиИО*
Телефон: *190-24-30. Ермакова Инна Петровна*
E-mail: *laboratory@transpl.ru*

уровень эстрадиола в сыворотке крови у женщин в отдаленные сроки после АТП либо снижен, либо находится в пределах нормальных значений [4, 6, 15], однако только у женщин в постменопаузе потери костной ткани непосредственно связаны с уровнем эстрадиола в крови [4, 6]. Сведения о состоянии эндогенной секреции тестостерона и его роли в потерях костной ткани у женщин после АТП в литературе отсутствуют. Половые гормоны, как и паратиреоидный гормон (ПТГ), реализуют свои эффекты на костные клетки с помощью таких цитокинов, как инсулиноподобный фактор роста-1 (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 [14]. 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 [14]. 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 противоречивы [2, 12].

Задачей настоящей работы явилось исследование у женщин в отдаленные сроки после АТП: 1) половых гормонов (эстрадиола, тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны), ПТГ, ОПГ и ИФР-1; 2) связи между маркерами процессов ремоделирования кости и минеральной плотностью костной ткани, с одной стороны, и половыми гормонами и маркерами клеточной регуляции – с другой; 3) роли иммуносупрессивной терапии в нарушениях секреции половых гормонов и маркеров клеточной регуляции костного обмена.

Материал и методы исследования

Состояние костного обмена и минеральная плотность кости (МПК) были исследованы у 59 женщин с удовлетворительной функцией пересаженной почки в отдаленные сроки (12–193 мес.) после АТП на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии (преднизолон, азатиоприн, циклоспорин А). 34 из 59 женщин находились в состоянии пременопаузы, 22 – в состоянии постменопаузы и 3 – перенесли овариоэктомию. Анализируемую в дальнейшем группу составили 56 женщин (группа I), в которую вошли 34 женщины в состоянии пременопаузы (подгруппа I-1) и 22 – в состоянии постменопаузы (подгруппа I-2). Характеристика группы I и ее подгрупп представлена в табл. 1. У 24 женщин группы I (подгруппа IA), у 15 из них в пременопаузе (подгруппа IA-1) и у 9 в постменопаузе (подгруппа IA-2), были исследованы также половые гормоны (тестостерон, эстрадиол и глобулин, связывающий половые гормоны), ПТГ, ОПГ и ИФР-1. Подгруппы женщин, у которых были дополнительно определены маркеры системной и клеточной регуляции костного обмена (IA, IA-1 и IA-2), по возрасту, продолжительности послеоперационного периода и кумулятивной дозе преднизолона существенно не отличались от группы I и подгрупп I-1 и I-2.

Половые гормоны: эстрадиол (E2), общий тестостерон (ТЕСТ), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), ПТГ, ОПГ и ИФР-1 – исследовали наряду с костной щелочной фосфатазой (КЩФ), остеокальцином (ОК) и аминотерминальным пропептидом проколлагена I типа (АТППКI), костной кислой фосфатазой (ККФ) и β-кросслапами (БКЛ). Образцы сыворотки получены из локтевой вены утром натощак, затем кровь хранилась при t –70 °C до момента выполнения анализа. Методы определения маркеров формирования и резорбции кости, а также метод исследования МПК изложены нами ранее [1, 3].

E2, ТЕСТ, ГСПГ и ПТГ (интактную молекулу) определяли иммунологическими методами наборами реактивов фирмы Roche (Швейцария) на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 (Германия); ОПГ и ИФР-1 – иммуноферментными методами наборами реактивов фирмы Biomedica (Германия). Результаты определения всех биохимических параметров выражали в абсолютных значениях и в виде Т-критерия, а E2 у женщин в постменопаузе – и в виде Z-критерия. Кроме того, рассчитывали в % индексы свободного E2 (Инд. св. E2) и свободного ТЕСТ (Инд. св. ТЕСТ) как умноженные на 100 отношения соответственно концентрации E2 к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль) и концентрации ТЕСТ к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль), а также индекс массы тела (Инд. массы тела) как отношение веса тела (кг) к росту ($м^2$). Групповые результаты абсолютных значений и Т-критериев по всем параметрам представляли в виде среднего ± среднеквадратичное отклонение от среднего (M ± SD). Групповые результаты Т-критерия сравнивали со средними значениями Т-критерия у здоровых, составляющими 0 ± 1,96.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9.0 (США) с использова-

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин с удовлетворительной функцией аллотрансплантированной почки в поздние сроки после АТП

Показатели	Женщины после АТП		
	Группа I (n = 56)	Пременопауза Подгруппа I-1 (n = 34)	Постменопауза Подгруппа I-2 (n = 22)
Возраст (годы)	44 ± 11	37 ± 9	53 ± 7[x]
Время после АТП (мес.)	46 ± 34	51 ± 39	40 ± 27
Концентрация креатинина в плазме крови (мкмоль/л)	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02
Суммарная доза метилпреднизолона (г)	18,4 ± 13,2	20,7 ± 15	15 ± 8,9
Максимальная концентрация циклоспорина в крови (нг/мл)	255 ± 50	262 ± 54	244 ± 44

Примечание. [x] *– достоверные различия между подгруппами I-2 и I-1 ($p < 0,05$).*

нием вариационной статистики и корреляционного анализа Pearson'a и Spearman'a (Sp).

Результаты исследования

Нарушения костного обмена у женщин с удовлетворительной функцией почечного трансплантата в поздние сроки после АТП (группа I) характеризуются усилением резорбции кости (умеренное увеличение БКЛ и ККФ), отставанием формирования кости (снижение КЩФ, нормальные значения ОК и АТППКI) и снижением МПК в поясничном отделе позвоночника и трех отделах бедра (табл. 2). Нарушения костного обмена и потери МПК аксиального и периферического скелета у женщин-реципиентов ассоциируются со снижением Е2, ТЕСТ, ГСПГ, индекса св. ТЕСТ и ИФР-1 и с повышением ПТГ и ОПГ (табл. 4). Выраженность нарушений процессов костного ремоделирования и снижения МПК периферического скелета у женщин в пре- и постменопаузе одинакова, в то время как МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе достоверно ниже, чем у женщин в пременопаузе (табл. 2). Уровни ТЕСТ, ГСПГ и Инд. св. ТЕСТ снижены и статистически значимо не различаются у женщин в пременопаузе и у женщин в постменопаузе (табл. 3, 4), в то время как Е2 снижен только у женщин в постменопаузе, притом не только по сравнению со здоровыми женщинами в пременопаузе (снижение Т-критерия), но и по сравнению со здоровыми женщинами в постменопаузе (снижение Z-критерия) (табл. 3, 4). Инд. св. Е2 в среднем достоверно повышен (за счет снижения ГСПГ) у женщин в пременопаузе, а у женщин в постменопаузе такой же, как у здоровых женщин в постменопаузе. ПТГ и ОПГ достоверно повышены у женщин-реципиентов обеих подгрупп, однако и ПТГ, и ОПГ у женщин в постменопаузе достоверно выше, чем у женщин в пременопаузе (табл. 4). ИФР-1 в среднем снижен только в подгруппе женщин в пременопаузе.

Корреляционный анализ

1. Каких-либо корреляций между маркерами костного формирования или резорбции, с одной стороны, и половыми гормонами (Е2, Инд. св. Е2, ТЕСТ, Инд. св. ТЕСТ), ПТГ и ИФР-1, с другой, не

Таблица 2

Состояние процессов костного ремоделирования и МПК у женщин с удовлетворительной функцией трансплантата в отдаленные сроки после АТП (Т-критерий; M ± SD)

Показатели	Женщины после АТП		
	Группа I (n = 56)	Пременопауза Подгруппа I-1 (n = 34)	Постменопауза Подгруппа I-2 (n = 22)
ОК	0,65 ± 2,9	0,58 ± 2,7	0,77 ±3,4
КЩФ	–0,67 ± 1,3*	–0,79 ±1,1*	–0,35 ± 1,8
АТППКI	0,51 ± 2,7	1,0 ±2,7	1,2 ± 1,7
БКЛ	2,3 ± 2,1**	1,9 ± 2,1**	2,8 ± 2,03**
ККФ	1,1 ± 1,3**	0,91 ± 1,6**	1,3 ± 0,95**
МПК позвонков L2–L4	–2,24 ± 1,2**	–1,91 ± 1,12**	–2,78 ±1,19** x
МПК шейки бедра	–1,50 ± 1,2**	–1,51 ± 1,05**	–1,47 ± 1,54**
МПК треугольника Варда	–1,98 ± 1,1**	–1,92 ± 1,01**	–2,1 ± 1,27**
МПК трохантера	–1,47 ± 1,27**	–1,48 ± 1,08**	–1,45 ± 1,62**

*Примечание. Здесь и далее: * – p < 0,05; ** – p < 0,01 – достоверные различия со здоровыми; x – достоверные различия между группами I-2 и I-1 (p < 0,05).*

Таблица 3

Базальные уровни эндогенных половых гормонов, ПТГ, ОПГ и ИФР-1 у женщин с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом в отдаленные сроки после АТП в состоянии пре- и постменопаузы (M ± SD)

Показатели	Здоровые женщины		Женщины после АТП	
	В пременопаузе	В постменопаузе	В пременопаузе Подгруппа IA-1 (n = 15)	В постменопаузе Подгруппа IA-2 (n = 9)
Инд. массы тела (кг/м²)	25 ± 3		22,4 ± 4,3	23,4 ± 3,8
ТЕСТ (нмоль/л)	1,53 ± 0,66		0,35 ± 0,51**	0,26 ± 0,18**
Е2 (пмоль/л)	276 ± 280	110 ± 47	806 ± 678	72,8 ± 34,3*
ГСПГ (нмоль/л)	68 ± 21,4		55,3 ± 26,3**	52,9 ± 21**
Инд. св. ТЕСТ (%)	3,1 ± 1,7		1,16 ± 2,09**	0,69 ± 0,91**
Инд. св. Е2 (%)	0,77 ± 1,04	0,16 ± 0,22	1,65 ± 1,4*	0,18 ± 0,19
ПТГ (пг/мл)	40 ± 13		72 ± 28**	206 ± 117**
ОПГ (пмоль/мл)	2,08 ± 1,56		4,5 ± 2,5**	7,3 ± 3,5**
ИФР-1 (нг/мл)	250 ± 51		164 ± 96**	216 ± 74

Таблица 4

Сравнение выраженности отклонений со стороны маркеров гормональной и клеточной регуляции костного обмена у женщин в пре- и постменопаузе в поздние сроки после АТП (Т-критерий; M ± SD)

Показатели	Женщины после АТП		
	Подгруппа женщин IA (n = 24)	Женщины в пременопаузе Подгруппа IA-1 (n = 15)	Женщины в постменопаузе Подгруппа IA-2 (n = 9)
Инд. массы тела (кг/м²)	22,8 ± 4,05	22 ± 4	23,5 ± 4
ТЕСТ	–1,81 ± 0,61**	–1,75 ± 0,75**	–1,90 ± 0,26**
Е2 (Т-критерий) Е2 (Z-критерий)	–1,52 ± 1,82** –	–0,02 ± 1,6 –	–2,86 ± 0,18** x –0,69 ± 0,86*
ГСПГ	–0,75 ± 0,86**	–0,71 ± 0,95*	–0,8 ± 0,76*
Инд. св. ТЕСТ (%)	0,97 ± 1,69**	1,16 ± 2,08**	0,69 ± 0,91**
Инд. св. Е2 (%)	1,05 ± 1,29	1,64 ± 1,39*	0,18 ± 0,19
ПТГ	6,2 ± 7,06**	2,5 ± 2,2	12,4 ± 8,2** x
ОПГ	2,8 ± 2,91**	1,92 ± 2,35**	4,2 ± 3,3** x
ИФР-1	–1,4 ± 1,9**	–1,41 ± 2,1*	–0,66 ± 1,46

Примечание. x – достоверные различия между подгруппами IA-2 и IA-1 (p < 0,05).

выявлено. Между маркером резорбции ККФ и Инд. массы тела получена отрицательная корреляция ($r = -0,456$; $p < 0,05$).

2. Между МПК поясничных позвонков и МПК бедра, с одной стороны, и ПТГ, ГСПГ (табл. 5) и ОПГ (Sp. $r = -0,41$ и $-0,411$; $p < 0,05$), с другой, получены отрицательные корреляции. МПК поясничных позвонков коррелирует положительно с Инд. св. Е2, а МПК бедра – с ТЕСТ и Инд. св. ТЕСТ (табл. 5). Каких-либо корреляций между МПК различных отделов скелета и ИФР-1 не выявлено.
3. ТЕСТ, Инд. св. ТЕСТ и Инд. св. Е2 (только у женщин в постменопаузе) коррелируют положительно, а ГСПГ – отрицательно с Инд. массы тела. ПТГ коррелирует отрицательно с Е2 и Инд. св. Е2, а ОПГ – положительно с ПТГ и у женщин в постменопаузе – отрицательно с ТЕСТ и Инд. св. ТЕСТ (табл. 6).
4. Каких-либо корреляций между половыми гормонами, ГСПГ, ОПГ и ИФР-1, с одной стороны, и кумулятивной дозой преднизолона и максимальной концентрацией циклоспорина в крови, с другой, не выявлено.

Обсуждение

У женщин в поздние сроки после АТП, несмотря на удовлетворительную функцию пересаженной почки, наблюдаются умеренно повышенная костная резорбция, нормальное или слегка сниженное костное формирование, сниженная МПК в области аксиального и периферического скелета и повышенная секреция ПТГ. Между степенью снижения МПК поясничных позвонков (и МПК бедра) и степенью повышения секреции ПТГ получены достоверные отрицательные корреляции (табл. 5), подтверждающие роль гиперпаратиреоза в развитии остеопении и остеопороза после АТП [1, 3, 5, 8, 11, 13]. Анализ состояния эндогенной секреции половых гормонов показал, что ТЕСТ, Инд. св. ТЕСТ и ГСПГ у женщин в поздние сроки после АТП снижены, притом в одинаковой степени у женщин и в пременопаузе, и в постменопаузе. Е2 у женщин в пременопаузе значимо не отличается от нормы (более высокие его значения и их разброс связаны с забором крови в различные фазы менструального цикла), а Инд. св. Е2 в среднем повышен, в то время как у женщин в постменопаузе Е2 достоверно снижен, а Инд. св. Е2 – не отличается от нормальных значений (за счет снижения ГСПГ). Между нарушениями процессов костного ремоделирования и нарушениями секреции половых гормонов какой-либо связи, однако, мы не выявили. Вместе с тем оказалось, что у женщин и в постменопаузе, и в пременопаузе потери МПК бедра выражены в одинаковой степени и тесно связаны с общим и свободным тестостероном (положительные корреляции), а потери МПК поясничных позвонков более значительны у женщин в постменопаузе, достигают в среднем степени остеопороза и тесно связаны с биологически доступным Е2 (положительная корреляция). Со снижением эндогенного Е2 связывают потери МПК позвоночника в поздние сроки после АТП у женщин в постменопаузе и другие авторы [4]. О преимущественной роли эндогенного Е2 в сохранении МПК поясничных позвонков, а эндогенных андрогенов – в сохранении МПК шейки бедра свидетельствуют и данные, полученные у здоровых женщин в постменопаузе [9]. Кроме того, у женщин после АТП выявлены отрицательные корреляции между МПК поясничных позвонков (и МПК бедра) и ГСПГ. Аналогичная связь между МПК (позвоночника и/или бедра) и ГСПГ была установлена нами ранее и у мужчин как после АТП, так и после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) (статьи в печати), а также другими авторами у мужчин после ОТТС [7]. Однако патофизиологические механизмы влияния ГСПГ на МПК не ясны и нуждаются в дальнейших исследованиях. Таким образом, по нашим данным, предикторами потерь МПК аксиального скелета у женщин с удовлетворительной функцией почечного трансплантата в поздние сроки после операции являются ПТГ, ГСПГ и Инд. св. Е2, а предикторами потерь МПК периферического скелета – ПТГ, ГСПГ и Инд. св. ТЕСТ. Причиной снижения половых гормонов и ГСПГ может быть глюкокортикоидная терапия, однако нам не удалось выявить у женщин-реципиентов каких-либо корреляций между кумулятивной дозой глюкокортикоидов и уровнями ТЕСТ, Е2 или ГСПГ. Вместе с тем между ТЕСТ, Инд. св. ТЕСТ, а у женщин в постменопаузе и между Инд. св. Е2,

Таблица 5

Коэффициенты бивариантной корреляции между минеральной плотностью кости (МПК), ПТГ и половыми гормонами у женщин в отдаленные сроки после АТП (подгруппа IA; n = 24)

Показатели	Минеральная плотность кости (МПК)			
	Поясничные позвонки (L2–L4)	Шейка бедра	Треугольник Варда	Трохантер
ПТГ	–0,553**	–0,477*	–0,461*	–
ТЕСТ	–	+0,412*	–	+0,419*
Инд. св. ТЕСТ	–	+0,578**	+0,49*	+0,542**
ГСПГ	–0,44*	–0,582**	–0,557**	–0,607**
Инд. св. Е2	+0,443* (Sp.)	–	–	–

Таблица 6

Коэффициенты бивариантной корреляции между ПТГ, половыми гормонами и цитокинами у женщин в поздние сроки после АТП в подгруппе IA (n = 24) и подгруппе IA-2 (n = 9)

Показатели	Инд. массы тела	Е2	Инд. св. ТЕСТ	Инд. св. Е2	ОПГ
ПТГ	–	–0,512* (n = 24)	–	–0,43* (n = 24)	+0,42* (n = 24)
ТЕСТ	+0,55** (n = 24)	–	+0,92** (n = 24)	–	–0,7* (n = 9)
Е2	–	–	–	+0,9** (n = 24)	–
ГСПГ	–0,51* (n = 24)	–	–0,46* (n = 24)	–	–
Инд. св. ТЕСТ	+0,65** (n = 24)	–	–	–	–0,75* (n = 9)
Инд. св. Е2	+0,84** (n = 9)	–	–	–	–

с одной стороны, и Инд. массы тела, с другой, получены достоверные прямые корреляции, а между ГСПГ и Инд. массы тела – достоверная отрицательная корреляция. Аналогичные связи между эндогенной секрецией как половых гормонов, так и ГСПГ и Инд. массы тела, особенно выраженные в постменопаузе, отмечены и у здоровых женщин [10]. Предполагается, что снижение тестостерона и ГСПГ при снижении Инд. массы тела обусловлено снижением продукции инсулина, который стимулирует синтез печенью ГСПГ и продукцию андрогенов яичниками у женщин, а снижение эстрадиола – уменьшением количества жировой ткани, являющейся основным источником эстрогенов (местом их продукции), особенно у женщин в постменопаузе [10]. Таким образом, снижение Инд. массы тела может быть одной из причин дефицита половых гормонов у женщин в отдаленные сроки после АТП. Кроме того, у женщин-реципиентов АТП нами получена отрицательная корреляция между маркером резорбции кости ККФ и Инд. массы тела, свидетельствующая о том, что снижение Инд. массы тела влечет за собой ускорение костной резорбции. Снижение веса тела (а следовательно, и Инд. массы тела) рассматривается как фактор риска костных потерь в поздние сроки после АТП и в литературе [5]. Однако каких-либо корреляций между МПК различных отделов скелета и Инд. массы тела не выявлено.

И Е2, и ТЕСТ осуществляют свои эффекты на процессы резорбции и формирования кости с помощью медиаторов ОПГ и ИФР-1 [14]. В то же время публикаций, посвященных анализу взаимосвязи между половыми гормонами и медиаторами у реципиентов АТП, мы не встретили. По нашим данным, у женщин в отдаленные сроки после АТП клеточный регулятор остеокластической резорбции ОПГ повышен, а ИФР-1 снижен. Известно, что причиной повышения ОПГ может быть дефицит тестостерона [14]. Действительно, у женщин в поздние сроки после АТП уровни ТЕСТ и Инд. св. ТЕСТ снижены, а у женщин в постменопаузе между ОПГ и ТЕСТ (или Инд. св. ТЕСТ) имеют место достоверные отрицательные корреляции. Таким образом, повышение ОПГ у женщин после АТП, притом более выраженное у женщин в постменопаузе, частично обусловлено имеющим место снижением общего и свободного тестостерона. Кроме того, в общей группе женщин-реципиентов нами получены, в отличие от наблюдаемых в норме [14], прямая корреляция между ОПГ и ПТГ и отрицательные корреляции между ОПГ и МПК поясничных позвонков и шейки бедра, свидетельствующие, по-видимому, о компенсаторном повышении ОПГ в ответ на гиперсекрецию ПТГ и потери костной ткани. Снижение ИФР-1 у женщин после АТП может быть связано как с имеющим место дефицитом Е2 и ТЕСТ, так и с глюкокортикоидной терапией [14]. Однако непосредственных связей между ИФР-1 и уровнем половых гормонов, между ИФР-1 и кумулятивной дозой глюкокортикоидов выявить нам не удалось. Кроме того, не выявлено также зависимости между ИФР-1 и маркерами формирования кости или МПК. Причины снижения ИФР-1 в отдаленные сроки после АТП остаются неустановленными. Поскольку уровень ИФР-1 в сыворотке крови обусловлен преимущественно его продукцией печенью и в меньшей степени продукцией остеобластами, среди причин его снижения могут обсуждаться и сопутствующие пересадке почки поражения печени, либо воспалительные, а именно вирусные гепатиты, либо холестатические и, в частности, гепатотоксичность циклоспорина вследствие длительного его приема. Прямой корреляции между ИФР-1 и ПТГ у женщин-реципиентов, в отличие от мужчин-реципиентов АТП (статья в печати), мы не выявили, однако у женщин в постменопаузе на фоне высокого ПТГ уровень ИФР-1 в среднем не отличается от нормальных значений, в то время как у женщин в пременопаузе на фоне небольшого повышения ПТГ отмечается его снижение (табл. 3, 4). Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии повышенной секреции ПТГ на уровень ИФР-1 и у женщин-реципиентов АТП. У женщин с удовлетворительной функцией пересаженной почки в поздние сроки после АТП получены также достоверные отрицательные корреляции между ПТГ и Е2 (и общим, и биодоступным) (табл. 6), подтверждающие, что одной из причин повышенной секреции ПТГ у женщин в поздние сроки после АТП является дефицит эстрогенов. Известно, что дефицит Е2 сопровождается снижением всасывания кальция в кишечнике и снижением реабсорбции кальция в почках, ведущим к транзиторной гипокальциемии и развитию вторичного гиперпаратиреоза [14].

Заключение

У женщин с удовлетворительной функцией почечного трансплантата в отдаленные сроки после АТП имеют место умеренное ускорение резорбции кости, нормальное или умеренно сниженное формирование кости и снижение МПК позвоночника и бедра. Нарушения костного обмена у женщин ассоциируются со снижением общего Е2, общего и биологически доступного ТЕСТ, ГСПГ и ИФР-1 и с повышением ПТГ и ОПГ. Нарушения процессов костного ремоделирования, потери МПК бедра, снижение общего и биологически доступного ТЕСТ, а также снижение ГСПГ и ИФР-1 выражены в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе. Потери МПК позвоночника у женщин в постменопаузе более значительны (достигают степени остеопороза) и сочетаются с выраженным снижением эндогенного эстрадиола и с более выраженным, чем у женщин в пременопаузе, повышением ПТГ и ОПГ. Непосредственной связи между нарушениями состояния процессов костного ремоделирования и нарушениями эндогенной секреции половых гормонов у женщин после АТП не выявлено. Потери МПК позвоночника зависят от степени снижения биологически доступного Е2, а потери МПК бедра – от степени снижения общего и биологически доступного ТЕСТ (достоверные прямые корреляции). Выраженность потерь МПК аксиального и периферического скелета у женщин после АТП связана также с выраженностью гиперпаратиреоза и уровнем ГСПГ (отрицательные корреляции). Степень повышения ПТГ у женщин в поздние сроки после АТП зависит от степени снижения общего и биологически свободного Е2 (достоверные отрицательные корреляции). Непосредственного влияния глюкокортикоидной терапии на уровень эндогенной секреции половых гормонов и на уровень ИФР-1 не выявлено. У женщин в поздние сроки после АТП между Е2 (только у женщин в постменопаузе), общим и биологически доступным

ТЕСТ, с одной стороны, и Инд. массы тела, с другой, имеют место положительные, а между ГСПГ и Инд. массы тела – отрицательные корреляции. Степень повышения ОПГ у женщин в постменопаузе зависит от степени снижения общего и биологически доступного ТЕСТ. Причины снижения ИФР-1 нуждаются в дальнейшем исследовании.

Литература

1. *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: 30–33.
2. *Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П.* и соавт. Остеопротегерин, инсулиноподобный фактор роста-1 и биохимические маркеры обмена кости у больных с остеопатиями после пересадки почки и сердца. Остеопороз и остеопатии 2004; 2: 2–5.
3. *Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томилина Н.А.* и соавт. Биохимические маркеры костного метаболизма и потерь костной ткани после аллотрансплантации трупной почки. Одномоментное исследование. Клин. лаб. диагностика 2005; 11: 3–8.
4. *Brandenburg V.M., 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; 16 (12): 1611–1620.
5. *Brandenburg V.M., Westenfeld R., Ketteler M.* The fate of bone after renal transplantation. J Nephrol 2004; 17 (2): 190–204. Review.
6. *Cueto-Manzano A.M., Freemont A.J., Adams J.E.* et al. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (6): 1245–1250.
7. *Hofle G., Tautermann G., Saely C.H., 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): 170–175.
8. *Kokado Y., Takahara S., Ichimaru N.* et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. Transpl Int 2000; 13 (Suppl. 1): S431–S435.
9. *Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Aravantinos L.* et al. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy Greek postmenopausal women. J Bone Miner Metab 2006; 24 (1): 65–71.
10. *Lukanova A., Lundin E., Zeleniuch-Jacquotte A.* et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. Eur J Endocrinol 2004; 150 (2): 161–171.
11. *Maalouf N.M., Shane E.* Osteoporosis after solid organ transplantation. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (4): 2456–2465. Review.
12. *Malyszko J., Malyszko J.S., 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): 2227–2229.
13. *Patel S., Kwan J.T., McCloskey E.* et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. J Bone Miner Res 2001; 16 (10): 1863–1870.
14. *Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. 3rd.* Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 2002; 23 (3): 279–302. Review.
15. *Tauchmanova L., Carrano R., Sabbatini M.* et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. Hum Reprod 2004; 19 (4): 867–873.

Оценка влияния терапии карведилолом на сердечно-сосудистую систему у пациентов на программном гемодиализе

В.А. Синозерская, Е.А. Назаренко, Л.А. Бородулина

Отделение гемодиализа ГКБ № 10, г. Воронеж

Assessment of Carvedilol therapy on cardiovascular system in HD-patients

V.A. Sinozerskaya, E.A. Nazarenko, L.A. Borodulina

Ключевые слова: гемодиализ, сердечно-сосудистая система, хроническая сердечная недостаточность, карведилол, β-адреноблокаторы.

Проблема лечения и снижения темпов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, является одной из самых актуальных на современном этапе заместительной почечной терапии. В статье проведен анализ положительного эффекта длительного приема карведилола у 27 больных с ХСН нашего отделения. Улучшение основных

Адрес для переписки: *394061, Воронеж, ул. Урицкого, д. 92, кв. 131*
Телефон: *(4732) 46-64-44*