

КОСТНЫЙ ОБМЕН И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Пронченко И.А.¹, Ермакова И.П.¹, Мойсюк Я.Г.^{1,2}, Бузулина В.П.¹, Шмерко Н.П.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов

Цель исследования: изучение роли холестаза и менопаузального статуса в развитии остеопороза у женщин с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Методы и результаты.** У 21 женщины с ПБЦ (у 10 до и у 17 в различные сроки после ОТП) исследовали в динамике (74 исследования) биохимические маркеры костного обмена, минеральную плотность кости поясничных позвонков, а также эндогенную секрецию эстрадиола (Е2) и паратиреоидного гормона (ПТГ). Нарушения костного обмена до ОТП характеризовались подавлением костного формирования, связанным с гипербилирубинемией, после ОТП – ускорением костного обмена. Маркеры костной резорбции коррелировали обратно с секрецией Е2 у женщин в постменопаузе и прямо с секрецией ПТГ у женщин в пременопаузе. **Заключение.** До ОТП выраженность костных потерь была связана с тяжестью и продолжительностью холестаза, а после ОТП, кроме того, и с менопаузальным статусом. Костные потери у женщин в постменопаузе зависели от степени снижения эндогенной секреции Е2, ускорения костного обмена и дисфункции трансплантата.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, ортотопическая трансплантация печени, биохимические маркеры костного обмена, минеральная плотность кости, женщины в постменопаузе

BONE TURNOVER AND MINERAL DENSITY OF THE LUMBAR VERTEBRAE IN WOMEN WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS BEFORE AND AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Pronchenko I.A.¹, Ermakova I.P.¹, Moysyuk Y.G.^{1,2}, Buzulina V.P.¹, Shmerko N.P.¹

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Aim. To elucidate the role of cholestasis and menopausal status in the development of osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis (PBC) before and after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods and results.** There were fulfilled 74 estimations of biochemical markers of bone metabolism, estrogen (E2), parathyroid hormone (PTH) endogenous secretion so as mineral content of lumbar vertebrae in 21 women with PBC (10 women before and 17 in different terms after OLT). Bone turnover disturbances were characterized by delay of bone formation associated with hyperbilirubinaemia before OLT while increased bone turnover following OLT. Bone resorption markers correlated inversely with E2 in postmenopausal women and positively with PTH in premenopausal women. **Conclusion.** Bone wastes degree depended on hard and duration of disease before OLT so as menopausal status after OLT. In postmenopausal women bone wastes were associated with degree of endogenous E2 decreasing, increased bone turnover, and graft dysfunction.

Key words: primary biliary cirrhosis, orthotopic liver transplantation, biochemical markers of bone turnover, bone mineral density, postmenopausal women.

Статья поступила в редакцию 14.12.12 г.

Контакты: Ермакова Инна Петровна, д. м. н., ст. науч. сотр. клинко-диагностической лаборатории.

Тел. 8 499 190 24 30, e-mail: lab_transpl_nii@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения костного обмена и снижение минеральной плотности костной ткани различной степени выраженности выявляются у большинства больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ) в терминальной его стадии [4, 14]. Так, среди пациентов с ПБЦ, включенных в лист ожидания на ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), 44% имеют остеопороз, 33% – остеопению и 22% – переломы преимущественно в области аксиального скелета [14]. Поскольку первичным билиарным циррозом страдают преимущественно женщины старшего возраста, находящиеся, как правило, в состоянии постменопаузы, обсуждается вопрос о том, связан ли у них остеопороз непосредственно с самим заболеванием, его тяжестью и продолжительностью, или же с постменопаузой, представляющей собой высокий риск развития остеопороза [3, 6, 12, 15, 17, 23]. По данным некоторых авторов, у женщин с ПБЦ в возрасте в среднем 54 лет остеопороз встречается в 2,5–4 раза чаще, чем в сопоставимой по возрасту контрольной группе женщин, и ассоциируется главным образом с длительностью и тяжестью заболевания [12, 19, 24]. При этом менопаузальный статус, по мнению авторов, не является независимым фактором риска остеопороза при ПБЦ [12]. Вместе с тем, по данным других исследователей, частота остеопороза и ежегодные потери минеральной плотности кости у женщин с ПБЦ не зависят от тяжести заболевания, а связаны с дефицитом эстрогенов и не отличаются от таковых в контрольных группах женщин, сопоставимых по возрасту и менопаузальному статусу [4, 6, 15]. Подтверждением этому является также более высокая эффективность лечения остеопороза при ПБЦ эстрогенами [18, 22], в отличие от лечения бисфосфонатами [5]. В течение первых месяцев после успешной ОТП нарушения обмена кости и костные потери у пациентов, как правило, усугубляются вследствие иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и/или блокаторами кальциневрина (циклоспорином или такролимусом) [8, 13, 14]. В последующем минеральная плотность костной ткани либо нормализуется, либо остается сниженной [1, 2, 8, 13, 14]. Однако показано, что в различные сроки после ОТП у женщин в постменопаузе костные потери выражены в значительно большей степени, чем у женщин в пременопаузе [14].

Цель работы: исследование костного обмена и минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков у женщин с первичным билиарным циррозом до и в различные сроки после ОТП и их связи с менопаузальным статусом и тяжестью печеночной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состояние костного обмена и минеральная плотность костной ткани исследованы в динамике до и после успешной ОТП у 21 женщины с первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) в возрасте от 35 до 59 лет (74 исследования). До ОТП обследовано 10 женщин с ПБЦ (12 исследований), из них 5 женщин (5 исследований) находились в состоянии пременопаузы и 5 (7 исследований) – в состоянии постменопаузы. После ОТП обследовано 17 женщин с ПБЦ (62 исследования), из них 5 – в состоянии пременопаузы (17 исследований) и 12 – в состоянии постменопаузы (45 исследований). В ранние сроки после ОТП (до 12 месяцев) обследовано 13 женщин (23 наблюдения), из них 5 женщин (8 наблюдений) – в состоянии пре- и 8 женщин (15 наблюдений) – в состоянии постменопаузы. В отдаленные сроки после ОТП (от 12 до 62 месяцев) обследовано 16 женщин (39 исследований), из них 5 (9 исследований) – в состоянии пременопаузы и 11 (30 исследований) – в состоянии постменопаузы. Первое обследование женщин-реципиентов до операции и не ранее чем через 1 месяц после операции (при условии стабилизации функции трансплантата и показателей цитолиза и холестаза) выполнялось в стационарных условиях, а повторное – в амбулаторном режиме. Из 10 женщин до ОТП только 1 женщина в пременопаузе и 1 женщина в постменопаузе длительное время получали большие дозы метилпреднизолона, суммарная доза которого на день обследования составила соответственно 9 г и 7 г. Интраоперационно до реперфузии печеночного трансплантата все реципиенты получали 500 мг метилпреднизолона, а в последующем – такролимус и селлсепт. Наряду с такролимусом и селлсептом 4 женщины в пременопаузе (3 – в ранние и 4 – в поздние сроки) и 11 женщин в постменопаузе (5 – в ранние и 9 – в поздние сроки) получали также метилпреднизолон, доза которого зависела от показаний. Клиническая характеристика и данные биохимического исследования сыворотки крови пациентов представлены в табл. 1, 2 и 3.

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли маркеры формирования кости – остеокальцин (ОК), аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа (АТППК1) и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), маркеры резорбции кости – β -изомер С-телопептида коллагена 1-го типа, или так называемые β -кросслапсы (БКЛ) и костную фракцию (5б) тартратрезистентной кислой фосфатазы (КТРКФ-5б), паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин 25(ОН)D₃, эстрадиол (E2) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), а также концентрации общего билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и общей щелочной

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин с ПБЦ до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Показатели	Женщины с ПБЦ (n = 21/74 ^к)			
	До ОТП (n = 10/12)	После ОТП (n = 17/62)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
Возраст (годы)	48 ± 7	51 ± 6	49 ± 6	52 ± 6
Продолжительность заболевания до операции (мес.)	80 ± 44	67 ± 40	63 ± 40	70 ± 40
Время после ОТП (мес.)	–	18,2 ± 16,3	3,5 ± 2,8	26,8 ± 14,6 ^х
Суммарная доза метилпреднизолона (г)	–	4,6 ± 4,3 (n = 14/41)	3,6 ± 5,3 (n = 8/15)	5,2 ± 3,5 (n = 13/26)

Примечание. ^к – число пациентов / число наблюдений; ^х – достоверные отличия от ранних сроков после ОТП (p < 0,001).

Таблица 2

Биохимические маркеры сыворотки крови (M ± SD), характеризующие функциональное состояние печени у женщин с ПБЦ до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Параметры	Значения у здоровых	Женщины с ПБЦ		
		До ОТП (n = 10/12)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
Общий билирубин (мкмоль/л)	5–20	115 ± 97**	25 ± 18 [†]	34 ± 56 [†]
АЛТ (Ед./л)	5–40	101 ± 83*	73 ± 143	54 ± 71
АСТ (Ед./л)	5–40	103 ± 52**	46 ± 62 [†]	51 ± 71 [†]
ГГТ (Ед./л)	11–49	221 ± 181*	102 ± 109*	104 ± 139*
Общая ЩФ (Ед./л)	0–270	1106 ± 398**	336 ± 306 [†]	418 ± 525 [†]

Примечание. * – достоверные различия со здоровыми (p < 0,05); ** – достоверные различия со здоровыми (p < 0,01); [†] – достоверные отличия от значений у пациентов до ОТП (p < 0,05).

Таблица 3

Клиническая характеристика женщин с ПБЦ в пре- и постменопаузе до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Показатели	Женщины с ПБЦ					
	До ОТП		После ОТП			
	Группа I [#] n = 5/5	Группа II n = 5/7	Группа I, n = 10/17		Группа II, n = 19/45	
			<12 мес. n = 5/8	>12 мес. n = 5/9	<12 мес. n = 8/15	>12 мес. n = 11/30
Возраст (годы)	42 ± 5	53 ± 3 ^х	42 ± 4	44 ± 4	52 ± 4 ^х	54 ± 4 ^х
Продолжительность заболевания до операции (мес.)	51 ± 36	100 ± 39	43 ± 18	39 ± 20	72 ± 44 ^х	81 ± 40 ^х
Время после ОТП (мес.)	–	–	3,4 ± 2,9	19 ± 7	3,6 ± 2,9	29 ± 16 ^х
Суммарная доза метилпреднизолона (г)			5,6 ± 7,5 (n = 3/5)	6,5 ± 6,1 (n = 4/6)	1,6 ± 0,7 (n = 5/10)	4,8 ± 2,2 (n = 9/20)

Примечание. [#] – I – женщины с ПБЦ в пременопаузе, II – женщины с ПБЦ в постменопаузе; ^х – достоверные отличия от группы I в соответствующие сроки после ОТП (p < 0,01).

фосфатазы (ЩФ). 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 °С. ОК, АТПКІ, БКІ, ПТГ, 25(ОН)D₃, E2 и ГСПГ определяли иммунохимическими методами наборами фирмы «Roche» (Германия) на автоматическом электрохемилуминесцентном анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche (Германия), а общий билиру-

бин, АЛТ, АСТ, ГГТ и общую ЩФ – колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912» (Германия). КЩФ определяли иммуноферментным методом наборами фирмы GUIDEL (Германия) на анализаторе «Пикон» (Россия), КТРКФ-5б – иммуноферментным методом наборами фирмы IDS Ltd (Великобритания) на анализаторе «Пикон» (Россия). Индекс свободного эстрадиола (Инд. св. E2) рассчитывали в процентах как умноженное на 100 отношение соот-

ветственно концентрации E2 к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль).

Минеральную плотность костной ткани (МПК) в области поясничных позвонков (L2–L4) исследовали методом двухэнергетической рентгеновской адсорбциометрии (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.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9.0 (США) с использованием корреляционной и вариационной статистики. Групповые результаты всех исследуемых параметров представляли в виде средней ± среднеквадратичное отклонение от средней (M ± SD) и сравнивали со средними значениями у здоровых молодых женщин или у здоровых женщин в постменопаузе. При анализе парной корреляции вычисляли коэффициент корреляции Пирсона, при многофакторном корреляционном анализе – парциальный коэффициент корреляции. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования биохимических маркеров костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ до и после ОТП представлены в табл. 4. Как видно из таблицы, у женщин до ОТП один из трех маркеров формирования (ОК) и один из двух маркеров резорбции кости (КТРКФ-56) в среднем не отличались от значений у здоровых, в то время как другие маркеры костного обмена (КЩФ, АТППКІ и БКЛ) были достоверно повышены,

а МПК поясничных позвонков снижена (в среднем до степени остеопороза). Нарушения костного обмена и костные потери аксиального скелета у женщин с ПБЦ до ОТП наблюдались на фоне высоких показателей цитолиза и холестаза (табл. 2), значительного снижения концентрации 25(OH)D₃ и умеренного повышения ПТГ в сыворотке крови (табл. 4). В ранние сроки после ОТП (до 1 года) все маркеры формирования кости, включая ОК, и маркер резорбции БКЛ были повышены, притом значения БКЛ, ОК и АТППКІ оказались достоверно выше таковых не только у здоровых женщин, но и у женщин до ОТП (табл. 4). МПК поясничных позвонков у женщин в первые месяцы после ОТП, как и до ОТП, была снижена в среднем до степени остеопороза.

Ускорение костного обмена по сравнению с предоперационным и снижение МПК поясничных позвонков у женщин в первые месяцы после ОТП наблюдались на фоне неполного восстановления функционального состояния печеночного трансплантата (табл. 2), достоверного повышения (~ в 2 раза) концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови, которая, однако, не достигала нормальных значений, и небольшого повышения ПТГ. В отдаленные сроки (>12 месяцев) после ОТП у женщин с ПБЦ все маркеры костного обмена (за исключением КТРКФ-56) также были повышены, однако БКЛ и АТППКІ были достоверно ниже, чем у женщин в ранние сроки после операции. Замедление костного обмена в отдаленные сроки после ОТП ассоциировалось с повышением МПК поясничных позвонков в среднем до степени остеопении и выявлялось на фоне таких же, как и в ранние сроки, показателей функции печени и уровней 25(OH)D₃ и ПТГ в сыворотке крови.

Вместе с тем у женщин с ПБЦ до, и после ОТП наблюдался большой разброс (высокие стандартные отклонения от средних значений) показателей цитолиза и холестаза в печеночном трансплантате

Таблица 4

Состояние костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ до и в различные сроки после ортотопической трансплантации печени (M ± SD)

Параметры	Значения у здоровых	Женщины с ПБЦ		
		До ОТП (n = 10/12)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
ОК (нг/мл)	28 ± 8,0	25,4 ± 5,5	55,4 ± 57,5*†	35 ± 21*†
КЩФ (ед./л)	25 ± 7	83 ± 36*	45 ± 31*	39 ± 24**
АТППКІ (нг/мл)	44 ± 15	85 ± 23**	149 ± 126**†	73 ± 52** x
БКЛ (нг/мл)	0,3 ± 0,2	0,54 ± 0,1**	0,79 ± 0,47**†	0,52 ± 0,33** x
КТРКФ-56 (ед./л)	3,2 ± 0,8	4,2 ± 1,6	3,3 ± 1,4	3,3 ± 1,2
ПТГ (пг/мл)	40 ± 13	64 ± 38*	66 ± 48*	51 ± 21**
25(OH)D ₃ (нг/мл)	27 ± 8,1	9,6 ± 3,0**	21,2 ± 8,9**†	21,6 ± 11**†
МПК L2–L4	0 ± 1	-2,72 ± 2,04* (n = 5)	-2,72 ± 1,46**	-1,81 ± 1,33** x

Примечание. † – достоверные отличия от значений у пациентов до ОТП (p < 0,05); x – достоверные различия между группами после ОТП (p < 0,01).

(табл. 2), показателей, характеризующих состояние костного обмена, и МПК (табл. 4). Этот разброс мог быть обусловлен неоднородностью групп женщин и по функциональному состоянию пересаженной печени, и по менопаузальному статусу (табл. 3). Анализ влияния пре- и постменопаузы на состояние костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ до и после ОТП представлен в табл. 5. Оказалось, что у женщин в пре- и постменопаузе отклонения со стороны ОК, АТППК и БКЛ как до, так и в различные сроки после ОТП носили в основном аналогичный характер и так же, как и в общей группе, указывали на более выраженное по сравнению с предоперационным ускорение костного обмена в ранние сроки после операции и их замедление в последующем. Однако в отдаленные сроки после ОТП у женщин в пременопаузе значения всех маркеров костного обмена не отличались от нормальных, в то время как у женщин в постменопаузе оставались умеренно повышенными.

МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе и до, и в различные сроки после ОТП была ниже, чем у женщин в пременопаузе. Так, у женщин в постменопаузе до и в ранние сроки после операции МПК была снижена до степени остеопороза, в то время как у женщин в пременопаузе – только до степени остеопении. В отдаленные сроки после ОТП костные потери у женщин в постменопаузе уменьшались до степени остеопении, а у женщин в пременопаузе МПК поясничных позвонков в сред-

нем оказывалась в пределах нормы. Более выраженные костные потери у женщин в постменопаузе в ранние сроки после ОТП ассоциировались с большей продолжительностью заболевания ПБЦ до операции (~ в 2 раза), а более выраженные костные потери в отдаленные сроки после ОТП, кроме того, – с большей продолжительностью послеоперационного периода (табл. 3) и с ухудшением функционального состояния печеночного трансплантата (в отдаленные сроки после ОТП все показатели цитолиза и холестаза у женщин в постменопаузе в среднем были достоверно выше, чем у женщин в пременопаузе – табл. 6 и 8).

Анализ состояния гормональной регуляции костного обмена у женщин в пре- и постменопаузе в зависимости от сроков после ОТП представлен в табл. 7. Как видно из таблицы, уровень эстрадиола в сыворотке крови был достоверно и значительно снижен только у женщин в постменопаузе (по сравнению с его значениями у здоровых женщин в постменопаузе) и только в ранние сроки после ОТП, в то время как уровни 25 (ОН)D₃ и ПТГ достоверно не отличались у женщин в пре- и постменопаузе и в каждой из групп не зависели от послеоперационных сроков. Вместе с тем данные, представленные в табл. 8, свидетельствовали о том, что и в поздние сроки после ОТП у женщин в постменопаузе с удовлетворительной функцией трансплантата уровень эстрадиола оставался сниженным и повышался в условиях дисфункции печеночного трансплантата и гипербилирубинемии.

Таблица 5

Состояние костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ в пре- и постменопаузе до и после ортотопической трансплантации печени (M ± SD)

Параметры		Женщины с ПБЦ		
		До ОТП (n = 10/12)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
Число пациентов/ Число наблюдений	I	5/5	5/8	5/9
	II	5/7	8/15	11/30
ОК (нг/мл)	I	26,1 ± 7,5	51,5 ± 33,7	30 ± 19
	II	25,0 ± 4,6	57,5 ± 67,9	37 ± 21 [†]
КШФ (ед./л)	I	71 ± 18	33 ± 16	23 ± 9
	II	94 ± 55	51 ± 35*	43 ± 24* ^p
АТППК (нг/мл)	I	94 ± 22	137 ± 65*	60 ± 50
	II	82 ± 25	156 ± 149*	76 ± 54*
БКЛ (нг/мл)	I	0,57 ± 0,04	0,78 ± 0,40	0,44 ± 0,30
	II	0,52 ± 0,13	0,79 ± 0,52*	0,55 ± 0,34*
КТРКФ-5б (ед./л)	I	4,0 ± 1,9	3,6 ± 0,9	3,1 ± 0,73
	II	4,4 ± 1,6	3,2 ± 1,6	3,28 ± 1,31
МПК L2–L4 (Т-критерий)	I	-1,47 ± 1,57* (n = 3)	-1,20 ± 0,90*	-0,32 ± 1,07
	II	-4,50 ± 0,0* (n = 2)	-3,44 ± 1,06* ^{†p}	-2,31 ± 1,01* ^{†xp}

Примечание. [†] – достоверные отличия от значений у пациентов до ОТП в соответствующей группе (I или II) (p < 0,05); ^x – достоверные различия между сроками после ОТП в группе (I или II) (p < 0,01); ^p – достоверные отличия от значений в группе I (до ОТП или в соответствующие сроки после ОТП; p < 0,01).

Таблица 6

Биохимические маркеры сыворотки крови (M ± SD), характеризующие функциональное состояние печени у женщин с ПБЦ в пре- и постменопаузе в ранние и отдаленные сроки после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Параметры	Женщины с ПБЦ после ОТП			
	Группа I (пременопауза)		Группа II (постменопауза)	
	<12 мес. (n = 5/8)	≥12 мес. (n = 5/9)	<12 мес. (n = 8/15)	≥12 мес. (n = 11/30)
Общий билирубин (мкмоль/л)	23 ± 11	13,8 ± 5,7	26,6 ± 21,7	40 ± 63 ^p
АЛТ (Ед./л)	60 ± 70	21 ± 7,6	81 ± 171	64 ± 78 ^p
АСТ (Ед./л)	59 ± 86	21,9 ± 5,8	40 ± 48	60 ± 79 ^p
ГГТ (Ед./л)	107 ± 93	62 ± 34	99 ± 119	116 ± 156 [*]
Общая ЩФ (Ед./л)	275 ± 94	207 ± 68	369 ± 374	469 ± 574 ^p

Примечание. p – достоверные различия между группами II и I в поздние сроки после ОТП (p < 0,05).

Таблица 7

Состояние гормональной регуляции костного обмена у женщин в пре- и постменопаузе в ранние и отдаленные сроки после ОТП

Показатели		Женщины в пременопаузе после ОТП Группа I		Женщины в постменопаузе после ОТП Группа II	
	Норма	<12 мес.	>12 мес.	<12 мес.	>12 мес.
ПТГ (пг/мл)	40 ± 13	71 ± 40	62 ± 20 [*]	63 ± 53	49 ± 20
25 (ОН)D ₃	27 ± 8	21 ± 10	18 ± 10	21 ± 8	22 ± 11 [*]
E2 (пмоль/л) #	–	184 ± 220	261 ± 259	44 ± 46 ^{*x}	94 ± 111
ГСПГ (нмоль/л)	68 ± 21,4	56 ± 25	65 ± 29	55 ± 30	55 ± 26 [*]
Инд. св. E2 (%) #	–	0,42 ± 0,51	0,48 ± 0,48	0,11 ± 0,14	0,17 ± 0,17

Примечание. # – у молодых здоровых женщин E2: 276 ± 280, Инд. св. E2: 0,77 ± 1,04; у здоровых женщин в постменопаузе E2: 110 ± 47, Инд. св. E2: 0,16 ± 0,22; x – достоверные различия между сроками после ОТП в группе II (p < 0,01).

Таблица 8

Эндогенная секреция эстрадиола, МПК поясничных позвонков и биохимические маркеры костного обмена у женщин с ПБЦ в постменопаузе с удовлетворительной функцией и дисфункцией трансплантата в отдаленные сроки после ОТП

Параметры	Женщины с ПБЦ в постменопаузе в отдаленные сроки после ОТП (n = 11/30)		
	Группа А [#] (n = 8/13)	Группа Б [#] (n = 7/17)	P
Время после ОТП (мес.)	21,2 ± 9,9	35,2 ± 16,7	0,008
Билирубин (мкмоль/л)	15,4 ± 5,0	59,3 ± 79,0 ^a	0,036
E2 (пмоль/л)	36,0 ± 38 ^{ff}	143 ± 130	0,01
ПТГ (пг/мл)	56,7 ± 13,5 ^{ce}	42,5 ± 22,7	0,051
МПК L2–L4	-2,042 ± 0,96 ^{ff}	-2,53 ± 1,04 ^{ff}	–
БКЛ (нг/мл)	0,44 ± 0,30	0,62 ± 0,36 ^d	–
ОК (нг/мл)	36,5 ± 18,7	36,8 ± 23,8	–
КЩФ (ед./л)	32,5 ± 14,3	48,3 ± 27,5 ^c	–
АТППК (нг/мл)	62,7 ± 47,7	86,7 ± 57,1 ^b	–

Примечание. # – группа А – удовлетворительная функция печеночного трансплантата; группа Б – дисфункция трансплантата; P – достоверные различия между группами 2 и 1; * – достоверные различия со здоровыми (^a – p = 0,05; ^b – p = 0,012; ^c – p = 0,014; ^d – p = 0,002; ^e – p = 0,001; ^f – p = 0,000).

Корреляционный анализ. У женщин – кандидатов на ОТП: 1) маркер формирования ОК коррелирует отрицательно (r = -0,599; p < 0,05), а маркер резорбции кости БКЛ (r = +0,619; p < 0,05) и Инд. E2 (r = +0,664; p < 0,05) – положительно с уровнем билирубина в сыворотке крови. **После ОТП у женщин в постменопаузе** получе-

ны (табл. 9 и 10): 1) тесные прямые корреляции между всеми маркерами костного обмена, за исключением корреляции между ОК и КЩФ; 2) отрицательные корреляции между МПК поясничных позвонков и маркерами костного обмена (ОК, АТППК, БКЛ и КТРКФ-5б); 3) прямые корреляции между маркерами костного обмена (КЩФ,

Таблица 9

Коэффициенты бивариантной корреляции между маркерами костного обмена и МПК L2–L4 у женщин в пременопаузе (группа I, n = 17) и постменопаузе (группа II, n = 45) после ОТП

Маркеры костного обмена	ОК		КЩФ		АТППКІ		БКЛ		ТРКФ	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ОК	1	1	0,78*	–	0,73**	0,89**	0,56*	0,55**	–	0,49**
КЩФ	0,78*	–	1	1	0,65*	0,49**	–	0,63**	0,70*	0,64**
АТППКІ	0,73**	0,89**	0,65*	0,49**	1	1	–	0,74**	–	0,54**
БКЛ	0,56*	0,55**	–	0,63**	–	0,74**	1	1	–	0,71**
КТРКФ-5б	–	0,49**	0,70*	0,64**	–	0,54**	–	0,71**	1	1
МПК	–	–0,35*	–	–0,36*	–	–0,6**	–	–0,5**	–	–0,32*
Билирубин	–	–	–	+0,63**	–	–	–	+0,42**		+0,49**

Примечание. Здесь и далее: ** P = 0,01; * P ≤ 0,05.

Таблица 10

Коэффициенты бивариантной и парциальной корреляции между показателями костного обмена и гормональной регуляции у женщин с ПБЦ в пременопаузе (группа I, n = 17) и постменопаузе (группа II, n = 45) после ОТП

Маркеры костного обмена и МПК L2–L4	ПТГ		Е2		Инд. св. Е2	
	I	II	I	II	I	II
ОК	–	+0,318*	–	–	–	–
КЩФ	–	–	–	–	–	–
АТППКІ	–	+0,316*	–	–	–	–
БКЛ	+0,77**	–	–	–0,01/–0,450** &	–	–0,114/–0,417**
КТРКФ-5б	–	–	–	–0,123/–0,374*	–	–0,037/–0,385*
МПК L2–L4	–	–	–	+0,02/+0,249	–	+0,15/+0,32*
Билирубин	–	–	–	+0,711**	–	+0,510*

Примечание. & – корреляции: бивариантная/парциальная (после исключения влияния билирубина на Е2 и Инд. Е2).

БКЛ и КТРКФ-5б) и уровнем билирубина в сыворотке крови; 4) тесные прямые корреляции между Е2 (Инд. св. Е2) и уровнем билирубина в сыворотке крови; 5) достоверные отрицательные парциальные коэффициенты корреляции (после исключения влияния билирубинемии на уровень эстрадиола) между маркерами костной резорбции (БКЛ и КТРКФ-5б) и эстрадиолом (Инд. св. Е2) и достоверный положительный парциальный коэффициент корреляции между МПК L2–L4 и Инд. св. Е2; 6) слабая, но достоверная прямая корреляция между маркерами формирования (ОК и АТППКІ) и ПТГ; 7) отрицательная корреляция между ПТГ и 25(ОН)D₃ (r = –0,549; p < 0,05); 8) отрицательная корреляция между МПК L2–L4 и продолжительностью заболевания ПБЦ до операции (r = –0,378; p < 0,05); 9) положительная корреляция между МПК L2–L4 и продолжительностью послеоперационного периода (r = +0,55; p < 0,05). **После ОТП у женщин в пременопаузе** выявлены тесные прямые корреляции (табл. 9 и 10): 1) между всеми маркерами формирования (ОК, КЩФ и АТППКІ), 2) между маркерами формирования и резорбции (ОК и БКЛ; КЩФ и КТРКФ-5б) и 3) между маркером резорбции БКЛ и ПТГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин в терминальной стадии ПБЦ нами выявлены нормальные значения ОК и КТРКФ-5б и повышенные значения КЩФ, АТППКІ и БКЛ (табл. 4). Однако у абсолютного большинства женщин БКЛ находились в пределах верхней границы нормы. Сниженные или нормальные значения остеокальцина и нормальные или повышенные значения продуктов деградации коллагена I типа (пиридинолинов, дезоксипиридинолинов, N и C-телопептидов в моче) у больных с циррозом печени наблюдали и другие авторы [4, 9–11, 24]. Вместе с тем у пациентов с ПБЦ повышенные значения маркеров, отражающих продукцию и деградацию коллагена I типа, по мнению некоторых авторов, характеризуют не столько состояние костного обмена, сколько повышенный метаболизм коллагенов, в том числе коллагена I типа, в печени и тяжесть печеночного фиброза [11]. Однако, по данным упомянутых авторов, уровень C-телопептида в моче (аналога определяемых нами в сыворотке крови БКЛ) в отличие от других маркеров не был связан с выраженностью фиброгенеза в печени, а положительно коррелировал с выраженностью билирубинемии. Нами также была выявлена тесная прямая корреляция между

концентрациями БКЛ и билирубина в сыворотке крови, подтверждающая влияние тяжести холестаза на уровень БКЛ. Кроме того, между уровнями ОК и билирубина в сыворотке крови у женщин – кандидатов на ОТП нами получена также тесная, но отрицательная корреляция, свидетельствующая о том, что, несмотря на повышенную активность остеобластов (повышение КЩФ), синтез ими остеокальцина и состояние костного формирования зависят от тяжести холестаза и выраженности билирубинемии.

Таким образом, выявленные нами отклонения со стороны маркеров костного обмена дают основание говорить о замедлении или даже подавлении костного формирования и, по-видимому, о выраженном в той или иной степени разобщении процессов костного ремоделирования.

Ранее также было показано, что подавление функциональной активности остеобластов и снижение ими синтеза остеокальцина при циррозе печени обусловлено гипербилирубинемией [10]. Кроме того, и по нашим данным, и по данным литературы, у женщин с ПБЦ наблюдается дефицит витамина 25(ОН)D₃, который также играет важную роль в остеобластогенезе [4, 9], однако непосредственной связи между маркером формирования ОК и витамином 25(ОН)D₃ мы не выявили. Каких-либо особенностей состояния костного обмена, обусловленных менопаузой, у женщин в терминальной стадии ПБЦ мы также не обнаружили (аналогичные значения всех маркеров формирования и резорбции кости у женщин в пре- и постменопаузе – табл. 5). Основной причиной костных потерь при ПБЦ, по данным одних авторов, является подавление костного формирования [4, 9, 10], в то время как по данным других – ускорение костной резорбции [24].

Минеральная плотность кости поясничных позвонков до ОТП была исследована нами, к сожалению, только у 5 из 10 женщин с ПБЦ (у 3 – в пре- и у 2 – в постменопаузе), однако у 1 из 3 женщин в пременопаузе она оказалась нормальной, у 1 – сниженной до степени остеопении и у 1 – до степени остеопороза, в то время как у обеих женщин в постменопаузе – сниженной до степени остеопороза. Следует отметить, что остеопороз у женщины в пременопаузе был связан с длительным приемом глюкокортикоидов (их кумулятивная доза составила 9 г), в то время как остальные женщины и в пре-, и в постменопаузе, у которых исследовали МПК, метилпреднизолон не получали. Более выраженные костные потери у женщин в постменопаузе не могли объясняться ни более выраженной тяжестью ПБЦ, поскольку отклонения со стороны показателей печеночного цитолиза и холестаза у женщин в пре- и постменопаузе были аналогичными (данные не представлены), ни, по-видимому, дефицитом эстрогенов, поскольку независимо от менопаузального статуса индекс св. Е2

у женщин в терминальной стадии ПБЦ прямо коррелировал с уровнем билирубинемии.

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 [9]. 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. Более выраженные костные потери в области аксиального скелета у женщин с ПБЦ в постменопаузе обусловлены, по-видимому, продолжительностью заболевания, которая была в 2 раза больше, чем у женщин в пременопаузе (табл. 1).

Таким образом, по нашим данным, в основе костных потерь у женщин в терминальной стадии ПБЦ лежит, по-видимому, подавление костного формирования, выраженность которого связана с выраженностью билирубинемии, и продолжительность заболевания.

Выраженность костных потерь у женщин с ПБЦ в постменопаузе, по данным одних авторов, также зависит от продолжительности заболевания [12, 17], в то время как, по данным других, кроме того, и от менопаузального статуса [3, 15, 20]. Вместе с тем показано, что у женщин с ПБЦ в пременопаузе остеопороз также встречается чаще, чем в контрольной группе, и зависит от тяжести печеночного заболевания и холестаза [12, 19, 23]. Как и другим авторам [3], нам, однако, не удалось выявить непосредственную связь между костными потерями и выраженностью холестаза (билирубинемией) (возможно из-за малого числа наблюдений), в то время как, по данным других авторов, уровень билирубина в сыворотке крови является единственной независимой переменной, определяющей скорость костных потерь при ПБЦ [19].

В ранние сроки после ОТП на фоне неполного восстановления функционального состояния печеночного трансплантата (снижения концентрации билирубина в сыворотке крови в 4–5 раз) и достоверного повышения витамина 25(ОН)D₃ наблюдалось выраженное в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе ускорение костного обмена (увеличение всех маркеров формирования, включая остеокальцин, и маркера резорбции БКЛ). Выявленное нами увеличение остеокальцина соответствует данным костной гистоморфометрии, полученным другими авторами и свидетельствующим об активации остеобластогенеза и процесса формирования новой кости в ранние сроки после операции [13]. Вместе с тем костные потери в области осевого скелета в ранние сроки после ОТП у женщин в постменопаузе были выражены в значительно большей

степени, чем у женщин в пременопаузе, и ассоциировались с низкой эндогенной секрецией эстрадиола (табл. 7). Снижение E2 в ранние сроки после операции у женщин в постменопаузе не было связано с глюкокортикоидной терапией, поскольку только 5 женщин в этой группе получали метилпреднизолон, и его кумулятивные дозы были небольшими (табл. 3).

В отдаленные сроки после ОТП у женщин в пременопаузе наблюдалась нормализация костного обмена и МПК поясничных позвонков, которая имела место на фоне стабильно удовлетворительной функции печеночного трансплантата. Вместе с тем в среднем через 2 года после ОТП у 73% женщин в постменопаузе наблюдалась удовлетворительная функция трансплантата с нормальным уровнем билирубина в сыворотке крови, а у 64% женщин с более продолжительными сроками после ОТП имела место дисфункция трансплантата (табл. 8). На фоне удовлетворительной функции трансплантата у женщин в постменопаузе также отмечена нормализация всех показателей костного обмена, в то время как МПК осевого скелета оставалась сниженной до степени остеопении, что ассоциировалось с достоверно низкой секрецией E2 и с небольшим повышением ПТГ.

По данным литературы, у постменопаузальных женщин с ПБЦ, но с хорошо сохраненной функцией печени костные потери не отличаются от таковых у здоровых женщин в постменопаузе [21]. Результаты, аналогичные нашим в отношении выраженности снижения МПК поясничных позвонков до ОТП и ее динамики после ОТП у женщин с холестатическими печеночными заболеваниями в пост- и пременопаузе, получены и другими авторами [14]. На фоне дисфункции трансплантата и билирубинемии у женщин в постменопаузе имели место достоверное увеличение показателей костного обмена (за исключением ОК) и тенденция к более значительным (хотя и не достоверным) костным потерям, которые ассоциировались, однако, с увеличением секреции эстрадиола до уровня, наблюдаемого у здоровых женщин в постменопаузе. Корреляционный анализ показал, что после ОТП в общей группе женщин в постменопаузе, в отличие от женщин в пременопаузе, имеют место достоверные положительные корреляции между всеми маркерами костного обмена и отрицательные корреляции между МПК поясничных позвонков и всеми маркерами костного обмена (табл. 9).

Таким образом, по нашим данным, после ОТП выраженность костных потерь в области поясничных позвонков у женщин в постменопаузе, как и у женщин с первичным остеопорозом [7, 16], тесно связана со степенью ускорения костного обмена. Однако закономерные отрицательные взаимосвязи между уровнями маркеров костной резорбции и

E2 или Инд. св. E2 и закономерные положительные взаимосвязи между МПК поясничных позвонков и уровнями E2 и Инд. св. E2 у женщин в постменопаузе отсутствовали. Оказалось, что, как и у женщин до ОТП, Инд. св. E2, а также уровни E2 и маркеров костной резорбции (БКЛ и ТРККФ) связаны положительно с уровнем билирубинемии (табл. 9 и 10).

Механизмы повышения эстрадиола в условиях гипербилирубинемии неясны, однако не могут носить защитный характер, направленный на сохранение скелета [9], поскольку корреляция между МПК и эстрадиолом в условиях гипербилирубинемии отсутствует. Вместе с тем после исключения влияния билирубинемии на уровень эстрадиола (при многофакторном корреляционном анализе) между маркерами костной резорбции (БКЛ и КТРКФ-5б) и E2 (и Инд. св. E2) были выявлены закономерные отрицательные, а между МПК L2–L4 и Инд. св. E2 – положительная корреляции (парциальные коэффициенты корреляции – табл. 8 и 9). Кроме того, оказалось, что активность процесса формирования кости у женщин в постменопаузе связана с уровнем ПТГ (слабые, но достоверные прямые корреляции между ПТГ и маркерами синтетической функции остеобластов – ОК и АТППК). У женщин в пременопаузе также получены достоверные положительные корреляции между маркерами костного обмена, однако выраженность костной резорбции связана не с уровнем E2, а с уровнем базальной секреции ПТГ (тесная прямая корреляция между маркером костной резорбции БКЛ и ПТГ). Каких-либо корреляций между МПК L2–L4 и уровнем эстрадиола или Инд. св. E2, а также между МПК и маркерами костного обмена у женщин в пременопаузе после ОТП мы не выявили.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения костного обмена у женщин в терминальной стадии ПБЦ характеризуется преимущественным подавлением костного формирования (синтеза остеобластами остеокальцина), степень которого определяется выраженностью билирубинемии и не зависит от менопаузального статуса.
2. В ранние сроки после ОТП (на фоне нормализации уровня билирубина в сыворотке крови) наблюдается усиление обоих процессов костного ремоделирования, выраженное в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе.
3. В отдаленные сроки после ОТП костный обмен замедляется и на фоне стабильно удовлетворительной функции печеночного трансплантата у женщин в пре- и постменопаузе нормализуется, а на фоне дисфункции трансплантата у женщин в постменопаузе остается ускоренным.

4. После ОТП у женщин в пременопаузе выраженность костной резорбции зависит от уровня ПТГ (прямая корреляция между маркером резорбции БКЛ и ПТГ), у женщин в постменопаузе – от уровня секреции эстрадиола (отрицательные корреляции между маркерами резорбции и E2). Биохимические маркеры костного формирования у женщин в постменопаузе положительно связаны с уровнем секреции ПТГ.
5. Костные потери до и в различные сроки после ОТП выражены в большей степени у женщин в постменопаузе. В отдаленные сроки после операции у женщин в пременопаузе МПК L2-L4 нормализуется, у женщин в постменопаузе остается сниженной.
6. До ОТП выраженность костных потерь в области поясничных позвонков у женщин с ПБЦ зависит от тяжести и продолжительности заболевания, после ОТП – от продолжительности заболевания до операции и менопаузального статуса. Костные потери в области аксиального скелета у женщин в постменопаузе связаны с ускорением костного обмена вследствие снижения эндогенной секреции эстрадиола и дисфункции трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. 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.
3. Benetti A., Crosignani A., Varenna M. et al. Primary biliary cirrhosis is not an additional risk factor for bone loss in women receiving regular calcium and vitamin D supplementation: a controlled longitudinal study // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42 (3). P. 306–311.
4. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // Hepatology. 2007. Vol. 46 (4). P. 1271–1278. Review.
5. Floreani A., Carderi I., Ferrara F. et al. A 4-year treatment with clodronate plus calcium and vitamin D supplements does not improve bone mass in primary biliary cirrhosis // Dig Liver Dis. 2007. Vol. 39 (6). P. 544–548.
6. Floreani A., Mega A., Camozzi V. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (34). P. 5347–5350.
7. Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C., Delmas P.D. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11 (3). P. 337–349.
8. Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M., Iemmolo R.M. et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. P. 417–424.
9. González-Calvin J.L., Mundi J.L., Casado-Caballero F.J. 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. Vol. 94 (12). P. 4844–4850.
10. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (13). P. 1639–1643.
11. Guanabens N., Pares A., Alvarez L. et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis // J. Bone Miner. Res. 1998. Vol. 13 (4). P. 731–738.
12. Guañabens N., Parés A., Ros I. et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. 2005. Vol. 42 (4). P. 573–577.
13. Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J. et al. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism // Liver Transpl. 2004. Vol. 10 (5). P. 638–647.
14. Guichelaar M.M., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // Liver Transpl. 2006. Vol. 12 (9). P. 1390–1402.
15. Le Gars L., Grandpierre C., Chazouillères O. et al. Bone loss in primary biliary cirrhosis: absence of association with severity of liver disease // Joint Bone Spine. 2002. Vol. 69 (2). P. 195–200.
16. Hari Kumar K.V., Muthukrishnan J., Verma A., Modi K.D. Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14 (9). P. 1102–1107.
17. Masaki K., Shiomi S., Kuroki T. et al. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver // J. Gastroenterol. 1998. Vol. 33 (2). P. 236–240.
18. Menon K.V., Angulo P., Boe G.M., Lindor K.D. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98 (4). P. 889–892.
19. Menon K.V., Angulo P., Weston S. et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression // J. Hepatol. 2001. Vol. 35 (3). P. 316–323.
20. Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G. et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // J. Bone Miner. Metab. 2008. Vol. 26 (4). P. 379–384.
21. Ormarsdóttir S., Ljunggren O., Mallmin H. et al. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function // J. Intern Med. 2002. Vol. 252 (6). P. 537–541.
22. Ormarsdóttir S., Mallmin H., Naessén T. et al. An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis // J. Intern Med. 2004. Vol. 256 (1). P. 63–69.
23. Solerio E., Isaia G., Innamorella R. et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? // Dig Liver Dis. 2003. Vol. 35 (5). P. 339–346.
24. Uretmen S., Gol M., Cimrin D., Irmak 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.