

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б.,
Мнацаканян Д.С., Колиашвили Т.К., Шмерко Н.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Анализировали динамику изменения трех маркеров формирования кости у 34 реципиентов после трансплантации печени. Выявлены три основных типа отклонений: сочетание высоких значений остеокальцина (ОК) и аминотерминального пропептида проколлагена 1-го типа (АТППК1) с нормальными величинами костной щелочной фосфатазы (КЩФ), характерное для раннего восстановления функции трансплантата без клинических осложнений; сочетание низких значений ОК и КЩФ с нормальными величинами АТППК1, связанное с подавлением функции остеобластов в результате использования высоких доз глюкокортикоидов; изолированное увеличение АТППК1 на фоне нормальных значений ОК и КЩФ, которое может быть следствием избыточного отложения фибриллярных матриксных коллагенов при отсроченном восстановлении функции трансплантата.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, биохимические маркеры формирования кости, минеральная плотность костной ткани.

CLINICAL ASPECTS AND BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE FORMATION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Yermakova I.P., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B.,
Mnatsakanyan D.S., Koliashvili T.K., Shmerko N.P.

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

Biochemical markers of bone formation [osteocalcin (OC), N-terminal propeptid of type 1 procollagen (P1NP), bone isoform of alkaline phosphatase (BALP)] were estimated in 34 recipients after liver transplantation. Three types of deviation have been demonstrated: combination elevated circulating levels OC and P1NP with normal levels BALP in recipients without clinical postoperative complication; combination lower levels OC and BALP with normal levels P1NP in recipients as a result of corticosteroid therapy prior/ following transplantation; superior levels P1NP with normal levels OC and BALP which results excessive accumulation hepatic collagen formation in recipients with postoperative clinical complication.

Key words: orthotopic liver transplantation, biochemical markers of bone formation, bone mineral density.

ВВЕДЕНИЕ

Использование современных биохимических маркеров костного ремоделирования позволяет оценить состояние метаболизма костной ткани, установить скорость обменных процессов, происхо-

дящих в ней, и, следовательно, темпы потери или прироста костной массы. В настоящее время используются три биохимических маркера формирования кости, которые синтезируются остеобластами: остеокальцин (ОК), костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и аминотерминальный пропептид про-

Статья поступила в редакцию 08.11.11 г.

Контакты: Ермакова Инна Петровна, д. м. н., ст. науч. сотрудник лабораторно-диагностического отделения.

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

коллагена 1-го типа (АТППК1). Каждый из этих маркеров имеет свои специфические характеристики метаболизма и отражает различные циклы процесса формирования новой кости. Так, по концентрации АТППК1 можно судить о скорости отложения коллагена как основы органического матрикса (остеоида). Концентрация ОК позволяет оценивать скорость отложения минеральной составляющей кости – гидроксипатита, а КЩФ – переход его из аморфного состояния в кристаллическое [1, 2]. Клиническая интерпретация данных определения маркеров костного формирования может быть затруднена из-за различных факторов, влияющих на степень дифференциации и функциональную активность остеобластов. Так, отмечено, что при остеопорозе, вызванном длительным приемом глюкокортикоидов, наблюдается снижение ОК и нормальный уровень КЩФ. Эти различия обусловлены комбинацией двух противоположных влияний стероидов на остеобласты: уменьшение числа остеобластов и подавление синтеза ОК, с одной стороны, и усиление продукции КЩФ каждой клеткой – с другой [2].

У реципиентов после трансплантации печени (ОТП) большинство исследователей находят тесную связь между подавлением процесса формирования кости в ранние (от 3 до 6 месяцев) сроки после ОТП с приемом высоких доз глюкокортикоидов. Однако снижение дозы или полное исключение стероидов из схемы иммуносупрессивной терапии приводит к постепенному повышению в последующие месяцы только одного из маркеров формирования кости – остеокальцина, тогда как повышение костной щелочной фосфатазы менее выражено и наблюдается в более поздние (от 12 до 24 месяцев) сроки после ОТП [6, 10].

Другой проблемой при интерпретации данных биохимических маркеров формирования кости является их зависимость от тяжести и этиологии заболевания. Как показано некоторыми исследователями, при холестатических заболеваниях печени повышение уровня общей щелочной фосфатазы может затруднять оценку КЩФ [5], а увеличение коллагенизации на стадии цирроза печени – провоцировать существенное завышение значений АТППК1, не связанное с продукцией его остеобластами [7]. Однако в доступной нам литературе данных о влиянии сопутствующих клинических заболеваний и течения послеоперационного периода на возникновение нарушений костного обмена, и в частности процесса формирования кости, нами не обнаружено.

Целью настоящего исследования явилось установление информативной значимости трех биохимических маркеров формирования костной ткани у реципиентов после пересадки печени, а также выявление зависимости динамики их изменений от клинического статуса реципиента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 34 реципиента (24 женщины и 10 мужчин) после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в динамике дважды. Первое обследование выполнено в условиях стационара через 1–4 месяца после ОТП на фоне тщательного мониторинга и контроля клинико-инструментальных и лабораторных показателей (ультразвукового исследования трансплантата, определения концентрации иммуносупрессантов и биохимических, гематологических и вирусологических анализов крови, исследований сердечно-сосудистой системы, диагностики и профилактики инфекционных осложнений и т. д.). Второе обследование проведено через 5–18 месяцев после ОТП в амбулаторном режиме с соблюдением аналогичного алгоритма послеоперационного наблюдения.

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации биохимических маркеров формирования – аминоконцевую и среднюю часть [1–43] молекулы остеокальцина (ОК), аминоконцевого пропептида проколлагена 1-го типа (АТППК1), костной фракции щелочной фосфатазы (КЩФ), а также концентрации общего билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминокотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и общей щелочной фосфатазы (ЩФ). ОК (норма 11–43 нг/мл) и АТППК1 (норма 16,3–73,9 нг/мл) определяли иммунохимическими методами на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche (Германия), КЩФ (норма 14–42 ед/л) – иммуноферментным методом набором фирмы GUIDEL (Германия) на анализаторе «Пикон» (Россия), 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) и ЩФ (норма 0–270 ед/л) – на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912» (Германия).

У всех реципиентов измеряли минеральную плотность костной ткани (МПК) в области поясничных позвонков (L2–L4) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали как в абсолютных единицах (г/см²), так и в виде Т-критерия – кратности стандартных отклонений здоровых (SD) от пика костной массы.

Всем реципиентам интраоперационно до реперфузии печеночного трансплантата вводили 500 мг метилпреднизолона (Солу-Медрола). Основным препаратом протокола иммуносупрессивной терапии являлся ингибитор кальциневрина такролимус. В дальнейшем прием глюкокортикоидов и схема иммуносупрессивной терапии зависели от клинических показаний.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 14.0 (США) с использованием корреляционной и вариационной статистики. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 34 реципиентов при первом обследовании величины ОК, АТППК1 и КЩФ в среднем составили: $43,2 \pm 44,9$, 186 ± 143 нг/мл и $25,7 \pm 10,1$ ед/л соответственно. Из трех маркеров существенно повышенными оказались АТППК1 – на 417% ($p = 0,0001$) с диапазоном значений от 29 до 681 нг/мл и ОК – на 53% ($p = 0,056$) с диапазоном изменения от 10 до 249 нг/мл, тогда как величины КЩФ в среднем практически не отличались от нормы. Анализ индивидуальных значений трех биохимических маркеров формирования кости показал большую вариабельность не только степени, но и направленности их отклонений от физиологической нормы, что вызвало необходимость формирования более однородных групп. Критерием для формирования групп выбран ОК, как маркер, который синтезируется только остеобластами, хорошо коррелирует с гистоморфологическими характеристиками скорости формирования кости и не зависит от функции печени, поскольку выводится из кровотока почками [1]. Группу 1 составили 10 реципиентов, у которых повы-

шенные значения ОК сочетались с повышенными значениями АТППК1, группу 2 – 9 реципиентов, у которых низкие или нормальные значения ОК сочетались с нормальными величинами АТППК1, и группу 3 – 15 реципиентов, у которых нормальные или низкие величины ОК сочетались со значительным увеличением АТППК1 (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ

Из 10 реципиентов группы 1 (6 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет (в среднем $35,0 \pm 13,8$) у 3 цирроз печени развился в исходе хронического вирусного гепатита (HBV + HDV) и у 5 – аутоиммунных и холестатических диффузных заболеваний печени; у 1 – болезни Вильсона–Коновалова и у 1 – синдрома Бадда–Киари. Ранний послеоперационный период у всех реципиентов этой группы характеризовался быстрым восстановлением функции трансплантата с разрешением синдромов цитолиза и холестаза на 30-е сутки после ОТП (табл. 2), отсутствием послеоперационных хирургических осложнений и нарушений углеводного обмена. Суммарная доза метилпреднизолона на момент первого обследования в среднем составила $1,08 \pm 0,4$ грамма. В дальнейшем глюкокортикоиды у 8 реципиентов были отменены. При втором обследовании, выполненном в сроки от 9 до 18 месяцев после ОТП, у всех реципиентов функция трансплантата

Таблица 1

Динамика изменений биохимических маркеров костной ткани и минеральной плотности кости (МПК) у реципиентов трех групп (М ± sd)

Группы	Обследование	ОК	АТППК1	КЩФ	МПК
1-я	1-е	$90,5 \pm 58,4^s$	270 ± 125^s	$32,7 \pm 11,2$	$-2,75 \pm 1,34^s$
	2-е	$77,3 \pm 71,8$	200 ± 230^s	$31,7 \pm 11,5$	$-1,40 \pm 1,46^s$
2-я	1-е	$11,8 \pm 2,0^{s*}$	$55 \pm 22^*$	$21,4 \pm 8,1^*$	$-2,01 \pm 1,36^s$
	2-е	$22,5 \pm 15,8$	83 ± 61^s	$22,5 \pm 12,0$	$-1,90 \pm 1,35^s$
3-я	1-е	$30,5 \pm 12,3^{*+}$	$209 \pm 146^{s+}$	$23,9 \pm 8,7$	$-1,75 \pm 1,56^s$
	2-е	$34,4 \pm 18,2$	$111 \pm 79^{s\#}$	$26,5 \pm 7,6$	$-1,31 \pm 1,14^s$

Примечание. ^s – различия достоверны по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$); * – различия достоверны по сравнению с 1-й группой ($p < 0,002$); + – различия достоверны по сравнению со 2-й группой ($p < 0,001$); # – различия достоверны по сравнению с 1-м обследованием ($p = 0,034$).

Таблица 2

Динамика изменений биохимических маркеров цитолиза и холестаза у реципиентов трех групп (М ± sd)

Группы	Обследование	АЛТ	АСТ	Билирубин	ГГТ	ЩФ
1-я	1-е	21 ± 10	22 ± 7	18 ± 8	92 ± 107	274 ± 152
	2-е	20 ± 10	22 ± 6	20 ± 8	25 ± 16	221 ± 72
2-я	1-е	108 ± 219	41 ± 63	19 ± 8	135 ± 129	286 ± 155
	2-е	68 ± 102	43 ± 43	22 ± 10	103 ± 173	514 ± 659
3-я	1-е	76 ± 103	54 ± 64	24 ± 22	125 ± 94	269 ± 117
	2-е	127 ± 196	105 ± 147	15 ± 8	160 ± 275	319 ± 235

оставалась стабильно удовлетворительной без развития побочных эффектов иммуносупрессивной терапии. Только у 1-го реципиента на 6-м месяце после ОТП развилось острое отторжение трансплантата умеренной степени, которое было купировано пульс-терапией стероидами, и к моменту второго обследования суммарная доза метилпреднизолона у него составила 4,9 грамма. Потери костной массы в области поясничных позвонков в исходном периоде наблюдались у всех реципиентов группы 1 (табл. 2). Снижение МПК до степени остеопороза со значениями Т-критерия в диапазоне от $-5,0$ до $-2,8$ было выявлено у 6 реципиентов, и до степени остеопении – у 4 реципиентов в диапазоне Т-критерия от $-1,8$ до $-1,0$. Через 9–18 месяцев после ОТП костные потери у 7 реципиентов имели менее выраженный характер (со значениями Т-критерия в диапазоне от $-3,4$ до $-1,1$), а у 2 реципиентов МПК находилась в пределах значений здоровых людей.

Из 9 реципиентов группы 2 (6 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 22 до 57 лет (в среднем $43,6 \pm 11,7$) у 2 цирроз печени явился следствием хронического вирусного гепатита HCV и HBV + HDV, у 6 – аутоиммунных и/или холестатических диффузных заболеваний печени, у 1 – гепатита токсической этиологии. На момент первого обследования суммарная доза стероидов в среднем по группе составила $6,79 \pm 14,4$ грамма, поскольку двое реципиентов из этой группы длительное время получали преднизолон до пересадки печени, и его кумулятивная доза составила 7,30 и 44,5 грамма. Повторное обследование через 5–14 месяцев у 2 реципиентов было выполнено на фоне отмены стероидов, тогда как у 7 реципиентов метилпреднизолон входил в схему иммуносупрессивной терапии. При первом обследовании снижение МПК до степени остеопороза (Т-критерий от $-3,9$ до $-2,6$) выявлено у 4 и до степени остеопении (Т-критерий от $-2,1$ до $-1,2$) – у 3 реципиентов. У 2 реципиентов при первом обследовании МПК соответствовала физиологической норме (табл. 2). Через 5–14 месяцев после ОТП прирост костной массы (в среднем на $5,6 \pm 2,2\%$) наблюдался у 5 реципиентов, тогда как у 4 реципиентов МПК снизилась (в среднем на $-3,3 \pm 3,0\%$). По данным ультразвукового исследования на момент первого обследования никаких нарушений функции трансплантата выявлено не было, однако у 4 реципиентов сохранялся синдром холестаза, и одной пациентке на 2-й день после ОТП потребовалось проведение альбуминового диализа (MARS-терапии) из-за развития дисфункции трансплантата. В дальнейшем, через 5 месяцев после ОТП, у нее наблюдалась стриктура билиодигестивного анастомоза, потребовавшая хирургического вмешательства, которое через 10 дней осложнилось массивным кровотечением и гибелью пациентки. К мо-

менту второго обследования у 3 реципиентов были выявлены нарушения углеводного обмена, которые в двух случаях потребовали применения инсулина и в одном – изменения схемы иммуносупрессивной терапии, и у 1 реципиента имел место рецидив хронического бактериального холангита с умеренной дисфункцией печеночного трансплантата. Один реципиент был обследован на фоне верифицированного морфологически острого отторжения трансплантата и проведения пульс-терапии стероидами (табл. 1).

Из 15 реципиентов группы 3 (12 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 22 до 63 лет (в среднем $43,3 \pm 12,6$) у 4 цирроз печени наблюдался в исходе вирусного гепатита HCV, у 5 – первичного билиарного цирроза печени, у 2 – синдрома Бадда-Киари, у 2 – гепатоцеллюлярной карциномы, у 1 – болезни Вильсона-Коновалова и у 1 – цирроза токсической этиологии. При обследовании через 1–4 месяца после ОТП суммарная доза метилпреднизолона в среднем составила $2,26 \pm 3,92$ грамма. При повторном обследовании стероиды получали 8 реципиентов, и их суммарная доза составила $5,57 \pm 5,62$ грамма. Следует отметить, что один реципиент из этой группы до операции получил в суммарной дозе 14,4 грамма преднизолона и один реципиент из-за осложнений со стороны желчных путей на 7-м месяце после ОТП к моменту второго обследования получил 6,51 грамма стероидов. Индивидуальные данные денситометрического обследования и характеристика остеопатии реципиентов группы 3 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Индивидуальные значения минеральной плотности кости (Т-критерий), характеристика остеопатий и изменение МПК в процентах у реципиентов группы 3

	МПК Т-критерий		Остеопатии		Изменение МПК, %
	1-е	2-е	1-е	2-е	
1	-0,20	0,40	норма	норма	+6,40
2	-2,60	-1,90	остеопороз	остеопения	+8,72
3	-0,50	-1,10	норма	остеопения	-6,35
4	-3,10	-2,20	остеопороз	остеопения	+12,64
5	-4,60	-2,50	остеопороз	остеопороз	+36,90
6	-1,60	-2,00	остеопения	остеопения	-4,49
7	-0,40	0,60	норма	норма	+10,87
8	-4,90	-3,50	остеопороз	остеопороз	+27,61
9	-1,60	-1,00	остеопения	остеопения	+6,21
10	-1,00	-0,40	норма	норма	+5,51
11	-1,00	-1,10	норма	остеопения	-1,48
12	0,50	-0,10	норма	норма	-5,89
13	-2,30	-2,50	остеопения	остеопороз	-2,59
14	-0,70	-1,10	норма	остеопения	-4,57
15	-2,30	-1,20	остеопения	остеопения	+14,32

При оценке клинического статуса реципиентов данной группы в раннем послеоперационном периоде выявлены различные виды осложнений, частично обусловленные или состоянием пациента перед операцией, или эпизодами острого отторжения с дисфункцией трансплантата, потребовавшей проведения сеансов MARS-терапии, или развитием посттрансплантационного диабета, или токсичностью препаратов иммуносупрессии. На момент первого обследования практически у всех наблюдалось повышение ферментов цитолиза и холестаза. Между первым и вторым обследованием у трех реципиентов отмечены признаки отторжения трансплантата и у трех реципиентов – атравматические переломы лучезапястных суставов и шейки плечевой кости. К моменту второго обследования у 10 реципиентов отмечена полная нормализация ферментов цитолиза и холестаза, тогда как у 5 реципиентов эти показатели все еще были выше нормальных величин. Причинами ферментопатии являлись: возврат основного заболевания, высокая вирусная нагрузка, осложнения в виде рецидивирующего холангита. Детальный анализ клинической характеристики реципиентов группы 3 представлен в табл. 4.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТИ

Как видно из табл. 1, через 1–3 месяца после ОТП у реципиентов группы 1 из трех маркеров формирования костной ткани достоверно повышенными оказались ОК и АТППК1 ($p = 0,008$ и $p = 0,0001$). При этом повышение ОК составило 221%, а увеличение АТППК1 превысило уровень нормы на 650%. Высокие значения КЩФ наблюдались у 2 реципиентов, тогда как у остальных величины этого показателя не отличались от физиологической нормы. При повторном обследовании через 9–18 месяцев после ОТП у 7 реципиентов данной группы наблюдалось снижение ОК в среднем на 41,2% и АТППК1 – на 54,2%. При анализе изменения концентраций трех маркеров полное восстановление процесса формирования кости отмечено у трех реципиентов, тогда как у остальных 4 реципиентов ОК и АТППК1 все еще оставались выше нормы. Вместе с тем у одного реципиента через 9 месяцев после ОТП было отмечено дальнейшее повышение ОК со 154 до 245 нг/мл, превышающее уровень физиологической нормы более чем в 6 раз, что наряду с высокими

Таблица 4

**Клинический статус и индивидуальные показатели цитолиза
и холестаза у реципиентов группы 3**

	Диа-гноз	Сроки первого обследования, мес.	Возраст, годы	Метил-преднизолон, г		АЛТ, Ед/л		АСТ, Ед/л		Билирубин, Ед/л		ГГТ, Ед/л		ЩФ, Ед/л		Криз, мес.	Диабет	Переломы
				1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е			
1	1	1	37	1,17	2,65	15	14	9	17	26,2	6,0	91	24	239	282			
2	2	4	43	1,50	–	396	336	235	378	29,8	26,8	376	338	231	306	2		+
3	2	1	41	1,52	–	30	91	31	93	17,9	16,1	115	337	365	817		+	
4	2	1	45	2,38	–	21	196	26	131	19,0	19,4	191	129	303	299	6	+	
5	3	1	57	0,87	1,24	57	32	45	17	98,2	14,7	287	48	581	102			
6	3	1	47	0,73	2,98	47	33	19	19	13,3	7,7	48	53	126	167			
7	3	1	36	1,23	3,95	21	18	12	13	15,1	8,8	67	35	260	292	1		
8	3	1	49	1,03	2,05	14	12	15	14	7,3	10,2	48	15	319	277			
9	3	2	44	16,09	18,6	65	14	66	28	45,0	13,9	112	45	382	190		+	
10	4	1	34	0,75	–	16	23	14	19	13,9	17,6	95	30	198	175	4		+
11	4	1	22	3,90	5,88	99	332	36	362	8,7	21,3	69	121	117	322		+	
12	5	2	50	0,75	–	22	25	30	25	9,8	10,5	40	36	133	168	1		
13	5	2	63	0,75	–	15	44	28	30	17,2	8,1	111	18	256	258		+	+
14	6	1	16	0,75	7,26	107	708	72	406	33,3	36,9	138	1081	270	887	8		
15	2	1	55	0,50		218	22	168	23	13,4	16,4	81	84	262	217			

Примечание. Основное заболевание печени в исходе: 1 – токсической этиологии; 2 – вирусных гепатитов; 3 – первичного билиарного цирроза; 4 – синдрома Бадда–Киари; 5 – гепатоцеллюлярной карциномы; 6 – болезни Вильсона–Коновалова.

значениями АТППК1 (739 нг/мл) могло свидетельствовать об избыточном накоплении неминерализованного остеоида, как это наблюдается при остеомалиции. Выявленные отклонения явились основанием для назначения реципиенту препаратов кальция и метаболита витамина D₃. Через 21 месяц после ОТП было отмечено снижение всех трех маркеров формирования кости до уровня возрастной нормы, которое сочеталось с высоким темпом восстановления костных потерь. Прирост МПК по сравнению с исходными значениями составил 38,6%, и абсолютные значения МПК, которые в исходном периоде были снижены до степени остеопороза, вошли в диапазон физиологической нормы.

У реципиентов группы 2 через 1 месяц после ОТП достоверное ($p = 0,0001$) снижение ОК по сравнению со здоровыми сочеталось с нормальными значениями АТППК1. Величины КЩФ у 3 реципиентов были понижены, тогда как у 6 остальных – нормальными. По всем трем показателям выявлены достоверные ($p = 0,001$) различия между реципиентами группы 1 и группы 2. Повышение ОК на 99,6–387,3% при втором обследовании наблюдалось у 4 реципиентов, тогда как у 4 величины ОК по сравнению с первым обследованием не изменились (табл. 1). АТППК1 повысился (на 90,3–265,9%) у 4 реципиентов, снизился у 2 – на 39,1 и 73,5% – и не изменился у 3 реципиентов. Повышение АТППК1 у 3 реципиентов сочеталось с увеличением ОК, тогда как у пациентки с выраженным синдромом холестаза из-за стриктуры анастомоза отмечено изолированное увеличение АТППК1 с 72 до 163 нг/мл на фоне снижения ОК с 15 до 9 нг/мл. Анализ изменения КЩФ проводился у 7 реципиентов. Величины КЩФ 2 реципиентов были исключены из анали-

за, поскольку высокие концентрации общей щелочной фосфатазы в крови (1617 и 1711 ед/л) являются ограничением данного метода. Из 7 реципиентов группы 2 только у одного выявлено снижение КЩФ на 75,4%, тогда как у 4 наблюдалось повышение на $160 \pm 83\%$ и у 2 величины КЩФ не отличались от данных при первом обследовании.

При обследовании через 1 месяц после ОТП у реципиентов группы 3 отмечены разнонаправленные отклонения анализируемых маркеров формирования кости. Если значения ОК и КЩФ в среднем не отличались от величин здоровых людей, то уровень АТППК1 у всех реципиентов данной группы был выше нормы ($p = 0,0001$) и в некоторых случаях превышал ее более чем в 5 раз. При повторном обследовании величины АТППК1 снизились у 12 реципиентов, и у 6 из них уменьшение АТППК1 сочеталось с увеличением ОК. У 3 реципиентов наблюдалось дальнейшее повышение АТППК1. Индивидуальные данные ОК, АТППК1 и КЩФ при первом и втором обследованиях представлены в табл. 5.

Таким образом, при анализе полученных данных в раннем периоде после ОТП выявлены три типа отклонений биохимических маркеров формирования кости. Первый тип отклонений, когда высокие значения ОК сочетались с повышенными концентрациями АТППК1 в крови, был характерен для раннего восстановления функции трансплантата при отсутствии в послеоперационном периоде выраженных клинических осложнений. Высокая интенсивность костного обмена, выявленная через 1–3 месяца после ОТП, по-видимому, была предиктором значимого (в среднем на $15,4 \pm 12,4\%$) увеличения минеральной плотности поясничных позвонков у всех реципиентов. При втором обследовании были вы-

Таблица 5

Индивидуальные данные биохимических маркеров формирования кости и клинические осложнения реципиентов группы 3

	ОК		АТППК1		КЩФ		Клиническое течение (в период между 1-м и 2-м обследованием)
	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е	
1	24,93	37,76	277,60	147,50	22,89	27,06	Токсичность иммуносупрессии
2	48,16	11,23	220,60	58,06	44,98	30,52	Высокая вирусная нагрузка
3	36,07	47,40	171,70	213,10	19,07	–	Дисфункция трансплантата
4	34,04	72,31	681,30	286,50	39,98	21,34	Дисфункция трансплантата
5	40,21	16,93	224,60	17,21	–	20,60	Дисфункция трансплантата
6	28,60	18,10	137,40	23,16	13,67	17,20	Прием бисфосфонатов
7	48,33	57,07	81,47	167,00	18,66	45,40	Возврат основного заболевания
8	30,44	52,50	177,60	118,90	20,40	25,10	Диффузные изменения паренхимы печени
9	13,55	28,63	95,96	57,69	24,70	31,41	Прием преднизолона до ОТП
10	36,84	31,74	152,30	100,40	19,99	23,70	Коагулопатия
11	13,44	27,70	83,64	165,10	17,40	20,30	Лечение варфарином, возврат основного заболевания
12	46,81	25,26	130,00	50,82	29,44	28,52	Изменение схемы иммуносупрессии
13	16,49	48,93	302,30	175,00	21,30	33,43	Гипотиреоз
14	18,00	8,27	169,20	35,05	23,86	–	Большая суммарная доза метилпреднизолона
15	22,35	32,77	225,20	51,03	18,67	20,40	Высокая вирусная нагрузка

явлены прямые корреляции между маркерами костного формирования ОК и АТППК1 ($r = 0,982$; $p = 0,0001$), ОК и КЩФ ($r = 0,772$; $p = 0,025$), АТППК1 и КЩФ ($r = 0,720$; $p = 0,044$), а также тесная взаимосвязь между КЩФ и МПК в области L2–L4 ($r = 0,795$; $p = 0,033$), что может служить подтверждением не только активации функции остеобластов, но и восстановления качества кости.

Второй тип отклонений характеризовался сниженными или нормальными концентрациями ОК и КЩФ, тогда как АТППК1 был или нормальным, или слегка повышенным. Подавление функции остеобластов частично можно объяснить необходимостью длительного приема стероидов у 2 реципиентов и нарушением углеводного обмена у одного реципиента, которые имели место до операции. Вместе с тем через 9–14 месяцев после ОТП у 4 реципиентов наблюдались признаки восстановления костного обмена, а положительная динамика изменения МПК как интегральный показатель процесса ремоделирования костной ткани отмечена у 7 реципиентов. При втором обследовании выявлены прямые корреляции между ОК и КЩФ ($r = 0,823$; $p = 0,023$) и АТППК1 и КЩФ ($r = 0,913$; $p = 0,004$), однако взаимосвязи между изменением маркеров формирования и МПК отмечено не было. Среди факторов, препятствующих нормализации процессов формирования кости, следует отметить развитие холестатического синдрома и применение высоких доз глюкокортикоидов.

Впервые отмеченный нами третий тип отклонения отражал различную степень выраженности маркеров формирования с изолированным увеличением только АТППК1. Поскольку известно, что каждый из маркеров отражает разные функции остеобластов, можно было предположить, что активация такой функции, как синтез проколлагена 1-го типа, является специфической особенностью раннего послеоперационного периода. Однако анализ литературных данных показал, что синтез проколлагена 1-го типа осуществляется не только остеобластами, но и многими другими тканями, такими как печень, кожа и сухожилия [9]. Отмечено, что содержание АТППК1 в печени ассоциируется с тяжестью заболевания и у больных терминальной стадией цирроза печени концентрация АТППК1 в сыворотке крови в 6 раз больше, чем у здоровых людей [11]. Ведущую роль в развитии фиброзирующей регенерации отводят клеткам Ито, которые при стрессорном повреждении печени активизируют отложение фибриллярных коллагенов 1, 3 и 5-го типов и инактивируют тканевые металлопротеиназы [3, 12]. Следовательно, отсроченное восстановление функции трансплантата и развитие послеоперационных осложнений могли явиться причиной выработки фибробластами печени неспецифических коллагенов,

и в частности проколлагена 1-го типа, как это было отмечено у больных с хроническими заболеваниями печени [11]. Выявленное сочетание между функциональным состоянием печени и АТППК1, с одной стороны, и расхождение динамики изменений АТППК1 и ОК – с другой – могут быть использованы в качестве контроля за развитием осложнений у реципиентов после пересадки печени.

ВЫВОДЫ

1. В ранние сроки после ОТП изменения трех биохимических маркеров формирования кости отличаются значительной вариабельностью и разнонаправленностью. По характеру и степени изменения анализируемых показателей можно выделить три типа отклонений: сочетание высоких значений ОК и АТППК1 при нормальных величинах КЩФ, сочетание низких значений ОК и КЩФ и нормальных концентраций АТППК1, изолированное увеличение АТППК1 на фоне нормальных значений ОК и КЩФ.
2. Концентрацию ОК в сыворотке крови после ОТП следует считать наиболее информативным показателем оценки процесса формирования костной ткани, поскольку его продукция и синтез остеобластами не зависят от функционального состояния печеночного трансплантата. Низкие значения ОК, АТППК1 и КЩФ ассоциируются с подавлением функции остеобластов высокими дозами стероидов, которые по клиническим показаниям больные получали в исходном периоде и/или после пересадки печени.
3. Высокие концентрации АТППК1 при нормальных и даже сниженных значениях ОК и КЩФ не являются следствием только активации остеобластической функции, а отражают два параллельных процесса: продукцию и синтез его остеобластами и избыточное отложение фибриллярных матриксных коллагенов, и в частности коллагена 1-го типа, при репаративной регенерации печени на фоне отсроченного восстановления функции трансплантата.
4. В отдаленные сроки после ОТП отсутствие клинических осложнений, исключение из схемы иммуносупрессивной терапии стероидов, нормализация показателей цитолиза и холестаза являются факторами, способствующими восстановлению метаболических нарушений костной ткани и увеличению минеральной плотности кости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Биохимические маркеры костного обмена. Биохимические, аналитиче-

- ские и клинические аспекты использования: Руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. С. 168–181.
2. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 24–26.
 3. Люндун А.В., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю. О роли синусоидальных клеток печени и клеток костного мозга в обеспечении регенераторной стратегии здоровой и поврежденной печени // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2010. № 1. С. 78–85.
 4. Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J. et al. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation // Gut. 1999. Vol. 44. P. 430–434.
 5. Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J. et al. Bone density, vitamin D status and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease // Calcif. Tissue Intern. 1999. Vol. 64. P. 295–300.
 6. Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M. et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // Osteoporos Int. 2000. Vol. 11. P. 417–424.
 7. Guanabens N., Pares A., Alvarez L. et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis // J. Bone Miner Res. 1998. Vol. 13. P. 731–738.
 8. Monegal A., Navasa M., Guanabens N. et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for liver transplantation // Calcif. Tissue Intern. 1997. Vol. 60 P. 148–154.
 9. Pajala A., Melkko J., Leppilahti J. et al. Tenascin-C and type 1 and 111 collagen expression in total Achilles tendon rupture. An immunohistochemical study // Histol. Histopathol. 2009. Vol. 24. P. 1207–1211.
 10. Rabinovitz M., Shapiro J., Lian J. et al. Vitamin D and osteocalcin levels in liver transplantant recipients: is osteocalcin a reliable marker of bone turnover in such cases? // J. of Hepatology. 1992. Vol. 16. P. 50–55.
 11. Trinchet J-C., Hartmann D.J., Paterson D. et al. Serum type 1 collagen and N-terminal peptide 111 procollagen in patients with alcoholic liver disease: relationship to liver histology // Alcoholism: Clinical and experimental research. 1992. Vol. 15. P. 342–346.
 12. Viedal S.S., Vassiliadis E., Bay-Jensen A.C. et al. Procollagen type 1N-terminal propeptide (P1NP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats // Fibrogenesis&Tissue Repair. 2010. Vol. 3. P. 5–12.