

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

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

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

**Цель исследования:** сравнительная оценка изменений двух маркеров резорбции и оценка состояния гормональной регуляции костной резорбции у реципиентов в различные сроки после трансплантации печени. **Методы и результаты.** В различные сроки после ортотопической трансплантации печени (ОТП) выполнено исследование минеральной плотности кости (МПК) в области поясничных позвонков (L2–L4) и шейки бедра, гормонов (ПТГ, витамина D<sub>3</sub>, эстрадиола, тестостерона), проведен сравнительный анализ двух маркеров резорбции БКЛ и КТРКФ-5б. Через 1 месяц после ОТП отмечено снижение МПК, уровня витамина D<sub>3</sub>, эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин, повышение маркеров резорбции кости. Через 1 и 2 года после ОТП минеральная плотность L2–L4 увеличивалась на фоне возрастания уровня ПТГ, половых гормонов и снижения БКЛ, в то время как уровни витамина D<sub>3</sub> и КТРКФ-5б оставались стабильными. **Заключение.** Установлено, что КТРКФ-5б в ранние сроки после ОТП является более специфичным маркером резорбции кости. Остеопороз в поздние сроки ассоциировался с повышенными значениями КТРКФ-5б и у женщин с пониженным уровнем эстрадиола.

**Ключевые слова:** ортотопическая трансплантация печени, остеопороз, маркеры костной резорбции.

## BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE RESORPTION AND HORMONAL REGULATION OF BONE METABOLISM FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION

Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Ermakova I.P., Shmerko N.P., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Koliashvili T.K.

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

**Aim.** Comparative evaluation of two biochemical markers of bone resorption and hormonal regulation of bone metabolism in liver recipients. **Methods and results.** Bone densitometry of L2–L4 and neck of femur, serum level of some hormones (PTH, vitamin D<sub>3</sub>, estradiol, testosterone) regulating osteoclastogenesis as well as comparative analyses of two bone resorption markers  $\beta$ -crosslaps and tartrate-resistant acid phosphatase type 5b (TRAP-5b) were fulfilled in patients after orthotopic liver transplantation (OLT). In 1 month after OLT bone density reduction of L2–L4 and neck of femur; decrease of vitamin D<sub>3</sub>, estradiol in women, testosterone in men and increase levels of bone resorption markers were observed. In 1 and 2 years after OLT the rise of bone density, increased levels of PTH, estradiol, testosterone and decreased  $\beta$ -crosslaps levels were revealed, while vitamin D<sub>3</sub> and TRAP-5b levels remained stable. **Conclusion.** TRAP-5b was found to be a more specific marker of bone resorption, independent from collagen metabolism in liver. Osteoporosis defined in long-term period after OLT was associated with higher TRAP-5b and revealed in women with low estradiol level.

**Key words:** orthotopic liver transplantation, osteoporosis, markers of bone resorption.

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

Известно, что хронические заболевания печени ассоциируются с различными метаболическими заболеваниями скелета, из которых наиболее распространенными являются остеопороз и остеопения, диагностируемые у 40–70% пациентов [10, 11, 21].

После успешной трансплантации печени наблюдается увеличение минеральной плотности кости (МПК) и восстановление метаболизма костной ткани [1, 2, 8, 15, 17].

В настоящее время для оценки состояния метаболизма костной ткани используются два вида биохимических маркеров резорбции кости: различные фрагменты деградации коллагена 1-го типа, попадающие в кровоток из зоны резорбции органического матрикса, и неколлагеновые белки, позволяющие по уровню их активности судить об интенсивности остеокластической резорбции [12]. У реципиентов после ОТП большинство исследователей анализируют изменения продуктов деградации коллагена 1-го типа, определяемые в моче или в сыворотке крови [4, 9, 11, 17]. Вместе с тем имеются данные, что при патологических условиях в печени активизируются процессы отложения неспецифических фибриллярных коллагенов 1, 3 и 5-го типов [18, 33], и следовательно, деградация не костного коллагена может явиться причиной завышенной оценки деградации костного коллагена 1-го типа, в частности бета-изомера С-терминального телопептида коллагена 1-го типа (бета-кросслапсов). В последнее время появились работы о высокой прогностической значимости сывороточной костной фракции 5б тартрат-резистентной кислотой фосфатазы (КТРКФ-5б) – маркера остеокластической активности, который имеет низкую дневную вариабельность и не накапливается в циркулирующей крови в случае почечной или печеночной патологии [23]. Однако в доступной нам литературе данных о сравнительном анализе двух маркеров резорбции бета-кросслапсов (БКЛ) и КТРКФ-5б у реципиентов после трансплантации печени нами не обнаружено. Увеличение минеральной плотности кости после ОТП связывают с нормализацией гормональной регуляции процессов ремоделирования костной ткани. Так, отмечается повышение секреции паратиреоидного гормона, уменьшение дефицита активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> [4, 9, 26, 28]. Среди причин нормализации костного обмена рассматриваются также восстановление уровней половых гормонов [15, 27]. Однако данные о связи между повышением МПК и изменением маркеров гормональной регуляции после ОТП, особенно при использовании схем иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса, малочисленны и противоречивы [20, 5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка изменений двух маркеров резорбции, а также оценка состояния гормональной регуляции костной резорбции у реципиентов в различные сроки после трансплантации печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 реципиентов в возрасте от 18 до 65 лет в различные сроки после трансплантации печени (ОТП). Первое обследование с участием 34 реципиентов (24 женщины и 10 мужчин) в возрасте  $40,2 \pm 12,9$  года выполнено в стационарных условиях через 1 месяц после ОТП на фоне удовлетворительной функции трансплантата, наблюдаемой при стабилизации, но неполном восстановлении клинико-лабораторных показателей (группа 1). В сроки 7–18 (в среднем  $12,1 \pm 3,3$ ) месяцев (группа 2) и 18–38 (в среднем  $26,0 \pm 5,5$ ) месяцев после ОТП (группа 3) в амбулаторном режиме обследовано 28 реципиентов из группы 1, и 19 реципиентов обследованы только в отдаленные (более 12 месяцев) периоды после ОТП. В эти периоды у большинства реципиентов было отмечено отчетливое улучшение клинических и лабораторных показателей, однако у пяти реципиентов группы 2 и 3 реципиентов группы 3 активность печеночных ферментов все еще оставалась выше нормальных значений [1, 2].

Интраоперационно всем реципиентам до реперфузии печеночного трансплантата вводили 500 мг метилпреднизолона (Солу-Медрол). В последующем прием глюкокортикоидов зависел от клинических показаний. Базисным препаратом иммуносупрессии являлся ингибитор кальциневрина такролимус (Програф) в сочетании с микофенолатами при индукции анти-СД-25-антителами или без них [3]. Стероиды, как правило, назначались реципиентам, которые до ОТП страдали первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом и циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита. Суммарная доза, полученная 31 реципиентом группы 1, на момент обследования составила  $1,15 \pm 0,7$  г, тогда как 3 реципиента из этой группы длительное время получали стероиды до операции, и кумулятивная доза метилпреднизолона у них составила 44,5; 16,1 и 8,6 г соответственно. В отдаленные сроки после ОТП стероиды входили в схему иммуносупрессивной терапии у 21 реципиента группы 2 и 17 реципиентов группы 3. Клиническая характеристика реципиентов ОТП и данные лабораторных анализов представлены в работах [1, 2].

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации биохимических маркеров резорбции – бета-кросслапсов (БКЛ) – и костную фракцию 5б-тартратрезистентной кислотой

фосфатазы (КТРКФ-5б), кальций-регулирующие гормоны – паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D<sub>3</sub>, половые гормоны – эстрадиол и тестостерон. БКЛ, ПТГ, витамин D<sub>3</sub>, эстрадиол и тестостерон измеряли иммунологическими методами наборами фирмы Roche (Германия) на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 (Германия), КТРКФ-5б – иммуноферментным методом на анализаторе «Пикон» (Россия) наборами фирмы «IDS» (Англия).

Минеральную плотность костной ткани (МПК) исследовали в области поясничных позвонков (L2–L4) и в шейке бедра (Neck) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия – кратности стандартных отклонений здоровых (SD) от пика костной массы.

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

Результаты исследования биохимических маркеров резорбции кости и уровней гормонов ПТГ и витамина D<sub>3</sub> представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, через 1 месяц после ОТП из двух маркеров резорбции кости достоверно (p = 0,0001) повышенным по сравнению со здоровыми (норма 0,3 ± 0,14 нг/мл) оказались только БКЛ, при этом высокие значения БКЛ наблюдались у 28 (82,3%) реципиентов и только у 6 (17,6%) реципиентов не выходили за пределы нормы. В противоположность этому величины КТРКФ-5б (норма 2,8 ± 1,5 ед./л) у 26 (78,8%) реципиентов не отличались от нормальных значений ( в диапазоне от 2,47 ед./л до 4,31 ед./л), у двух были снижены (0,95 и 0,70 ед./л) и только у

пяти – слегка повышены (в диапазоне от 4,56 ед./л до 5,49 ед./л). В отдаленном периоде после ОТП повышение БКЛ имело место у 20 (42,5%) и 14 (29,8%) реципиентов групп 2 и 3 соответственно, и среднегрупповые значения БКЛ оказались статистически значимо (p = 0,0001) ниже, чем при обследовании через 1 месяц после ОТП. Среднегрупповые значения КТРКФ-5б у реципиентов группы 2 и 3 не отличались от величин, зарегистрированных через 1 месяц после ОТП, и у 37 (78,7%) реципиентов не превышали уровень нормы. Высокие значения (7,21 и 7,24 ед./л) КТРКФ-5б отмечены у двух реципиентов группы 2, тогда как у остальных они были слегка повышены (рис. 1).

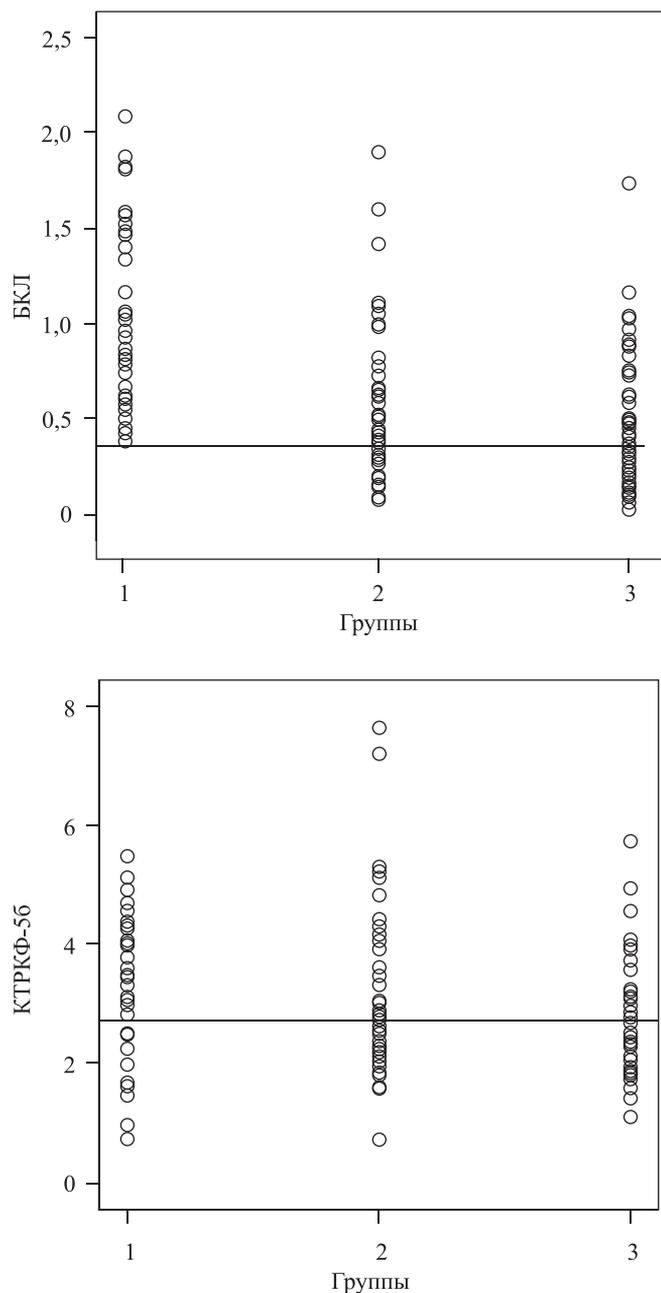


Таблица 1

#### Биохимические маркеры резорбции и маркеры гормональной регуляции в различные сроки после ОТП (M ± ST)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
БКЛ (нг/мл)	1,04 ± 0,47 n = 34	0,56 ± 0,41* n = 47	0,49 ± 0,34* n = 47
КТКФ-5б (ед./л)	3,21 ± 1,20 n = 33	3,09 ± 1,41 n = 47	2,78 ± 1,02 n = 38
ПТГ (пг/мл)	40,4 ± 22,8 n = 34	56,1 ± 36,9* n = 47	52,1 ± 22,6* n = 47
Витамин D <sub>3</sub> (нг/мл)	22,7 ± 9,85 n = 33	22,9 ± 10,67 n = 47	20,2 ± 9,99 n = 36

Примечание. \* – различие достоверно по сравнению с группой 1.

Рис. 1. Индивидуальные данные БКЛ и КТРКФ-5б в различные сроки после ОТП

Во всех трех периодах обследования у реципиентов после ОТП плотность кости в поясничных позвонках и в области шейки бедра (Neck) в среднем по группам была статистически значимо ( $p = 0,0001$ ) ниже, чем у здоровых людей (табл. 2). Наиболее выраженное снижение МПК выявлено через 1 месяц после ОТП. Потеря костной массы в поясничных позвонках и шейке бедра до степени остеопороза отмечена у 13 (38%) реципиентов, до степени остеопении – у 14 (41%) реципиентов и у 7 (21%) реципиентов МПК в измеряемых отделах скелета не отличалась от нормы. В отдаленные сроки после ОТП статистически значимое в группе 2 ( $p = 0,015$ ) и в группе 3 ( $p = 0,001$ ) уменьшение костных потерь наблюдалось в поясничных позвонках, тогда как в области шейки бедра тенденция к снижению МПК имела место только у реципиентов группы 3. Из 47 реципиентов остеопороз выявлен в 13 и 13% случаев, остеопения – 57 и 49%, а нормальные значения МПК – в 30 и 38% в группе 2 и группе 3 соответственно.

Таблица 2

**Минеральная плотность кости в позвоночнике (L2–L4) и шейке бедра (Neck)**

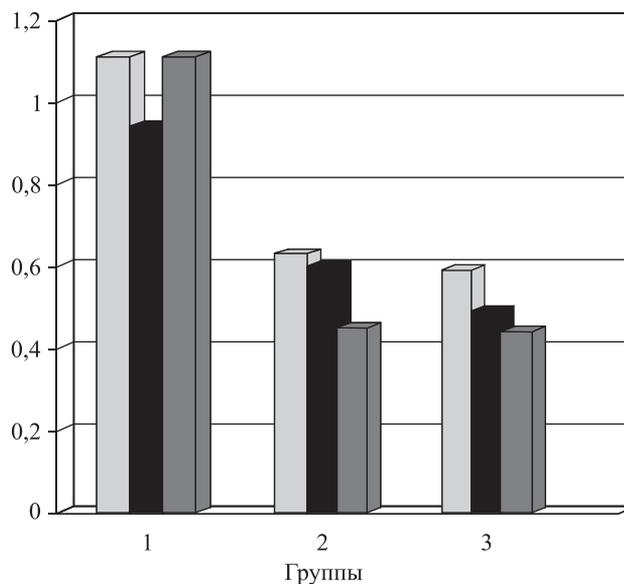
Группы	МПК L2–L4 (Т-критерий)	МПК Neck (Т-критерий)
Группа 1	$-2,10 \pm 1,47$	$-1,27 \pm 1,27$
Группа 2	$-1,34 \pm 1,18^*$	$-1,07 \pm 1,05$
Группа 3	$-0,96 \pm 1,31^*$	$-0,98 \pm 1,10$

*Примечание.* \* – различие достоверно по сравнению с группой 1.

Учитывая, что во всех трех группах изменение МПК варьировало от степени остеопороза до нормальных значений, представлялось целесообразным проанализировать изменение маркеров резорбции кости при различных потерях костной массы (рис. 2). Оказалось, что через 1 месяц после ОТП высокие значения БКЛ наблюдались и при остеопорозе, и при остеопении, и при нормальных значениях МПК, и следовательно, не зависели от степени потери костной массы. Через 12 месяцев после ОТП (группа 2) БКЛ статистически значимо ( $p = 0,01$ ) снизились по сравнению с группой 1 на 43, 36 и 59%, а через 26 месяцев (группа 3) – на 47, 48 и 61% при остеопорозе, остеопении и нормальной МПК соответственно. В отличие от БКЛ уровни КТРКФ-5б в поздние сроки после ОТП при остеопорозе практически не отличались от величин, зарегистрированных через 1 месяц после ОТП. Через 26 месяцев после ОТП (группа 3) отмечено достоверное различие между величинами КТРКФ-5б у реципиентов с остеопорозом и нормальными значениями МПК ( $p = 0,051$ ).

Из двух кальций-регулирующих гормонов ПТГ (норма  $40 \pm 12,8$  пг/мл) оказался достоверно по-

**БКЛ**



**КТРКФ-5б**

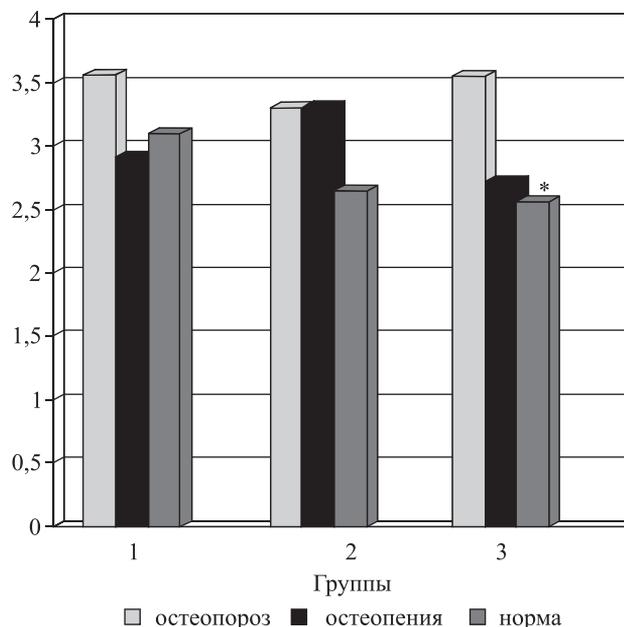


Рис. 2. Изменение БКЛ и КТРКФ-5б в зависимости от потери костной массы в различные сроки после ОТП

\* – различие достоверно ( $p = 0,05$ ) по сравнению с подгруппой «osteoporоз»

вышенным по сравнению со здоровыми только в группах 2 и 3, тогда как витамин  $D_3$  (норма  $27 \pm 8,7$  нг/мл) оставался сниженным при всех сроках обследования. Гиперпаратиреоз через 1 месяц после ОТП выявлен у 5 (15%) реципиентов (при изменении ПТГ от 67 пг/мл до 119 пг/мл), в группе 2 – у 8 (17%) реципиентов (от 73 пг/мл до 232 пг/мл) и в группе 3 – у 11 (23%) реципиентов (от 71 пг/мл до 104 пг/мл). Корреляционный анализ не выявил какой-либо связи между ПТГ и витамином  $D_3$  во всех группах, тогда как в группах 2 и 3 получена

достоверная прямая корреляция между уровнем секреции ПТГ и БКЛ ( $r = 0,428$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,444$ ;  $p = 0,002$  соответственно), а у реципиентов группы 3 – достоверная обратная корреляция между витамином  $D_3$  и БКЛ ( $r = -0,485$ ;  $p = 0,003$ ).

Проведен анализ эндогенной секреции половых гормонов: эстрадиола у женщин (норма  $89 \pm 39$  пг/мл) в состоянии пре- и постменопаузы и тестостерона у мужчин (норма  $5,4 \pm 1,3$  нг/мл) в различные сроки после трансплантации печени. Как видно из табл. 3 через 1 месяц после ОТП снижение уровня эстрадиола отмечено в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе, однако при обследовании в поздние сроки после ОТП у женщин в пременопаузе наблюдалось восстановление менструального цикла и повышение эстрадиола до нормального уровня. На этом фоне у женщин в пременопаузе в группах 2 и 3 прирост МПК в позвоночнике составил 62 и 76% , а в шейке бедра – 35 и 41% соответственно. У женщин в постменопаузе также наблюдалось повышение МПК, однако оно было выражено в меньшей степени, чем у женщин в пременопаузе, и составило 31 и 39% в позвоночнике и 21 и 23% в шейке бедра. Важно отметить, что снижение БКЛ в группах 2 и 3 наблюдалось как у женщин в пременопаузе, так и постменопаузе, а достоверное снижение КТРКФ-56 – только у женщин в пременопаузе в группе 3. Корреляцион-

ный анализ выявил достоверную отрицательную взаимосвязь между БКЛ и МПК в поясничных позвонках у женщин группы 2 ( $r = -0,413$ ;  $p = 0,015$ ) и прямую корреляцию между уровнем эстрадиола и МПК в поясничных позвонках у женщин группы 3 ( $r = 0,543$ ;  $p = 0,003$ ). Уровень тестостерона у мужчин через 1 месяц после ОТП был достоверно ( $p = 0,048$ ) ниже, чем в группе 2. Дефицит тестостерона выявлен у 3 (33%) реципиентов группы 1, у 1 (6%) реципиента группы 2 и у 3 (23%) реципиентов группы 3. Так же как у женщин, у мужчин выявлено достоверное снижение БКЛ при обследовании в поздние сроки после ОТП. Корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между уровнем половых гормонов и маркерами резорбции кости ни у женщин, ни у мужчин во всех трех периодах обследования.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, анализ полученных данных выявил расхождение в динамике и степени изменения двух биохимических маркеров резорбции кости, особенно заметное при обследовании через 1 месяц после пересадки печени, когда высокие и сверхвысокие значения БКЛ не соответствовали нормальным или слегка повышенным значениям КТРКФ-56. При обследовании в поздние сро-

Таблица 3

#### Клиническая характеристика, минеральная плотность кости, гормональная регуляция и биохимические маркеры резорбции у мужчин и женщин в пре- и постменопаузе в различные сроки после ОТП

	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	женщины, пременопауза	женщины, постменопауза	мужчины	женщины, пременопауза	женщины, постменопауза	мужчины	женщины, пременопауза	женщины, постменопауза	мужчины
Число реципиентов	11	13	10	15	16	16	16	16	15
Возраст (годы)	$30,3 \pm 9,7$	$51,5 \pm 5,3^*$	$36,4 \pm 12,1$	$35,5 \pm 9,8$	$52,9 \pm 5,1^*$	$41,9 \pm 11,9$	$34,2 \pm 9,4$	$54,2 \pm 4,8^*$	$43,7 \pm 10,8$
Доза стероидов (г)	$1,49 \pm 1,1$	$1,03 \pm 0,5$	$1,04 \pm 0,5$	$3,39 \pm 2,2$ n = 8	$3,99 \pm 2,4$ n = 8	$4,19 \pm 3,4$ n = 5	$6,67 \pm 2,6$ n = 6	$5,27 \pm 2,8$ n = 6	$8,44 \pm 3,1$ n = 5
МПК (L2-L4)	$-1,67 \pm 1,3$	$-2,77 \pm 1,6^*$	$-1,69 \pm 1,2$	$-0,64 \pm 1,1^{\#}$	$-1,92 \pm 0,9^{\#}$	$-1,39 \pm 1,1$	$-0,41 \pm 1,2^{\#}$	$-1,70 \pm 1,1^{\#}$	$-0,95 \pm 1,3$
МПК (Neck)	$-1,04 \pm 0,9$	$-1,68 \pm 1,6$	$-0,99 \pm 1,1$	$-0,68 \pm 0,9$	$-1,33 \pm 1,2$	$-1,27 \pm 1,1$	$-0,61 \pm 0,8$	$-1,30 \pm 1,1^*$	$-1,16 \pm 1,3$
Эстрадиол	$26,6 \pm 15,9$	$10,5 \pm 6,9$		$137,6 \pm 129^{\#}$	$24,1 \pm 23,2^*$		$110,3 \pm 75,8^{\#}$	$18,9 \pm 33,3^*$	
Тестостерон			$4,45 \pm 2,4$			$6,86 \pm 2,96^{\#}$			$6,03 \pm 3,4$
БКЛ	$1,02 \pm 0,41$	$1,00 \pm 0,46$	$1,11 \pm 0,59$	$0,48 \pm 0,30^{\#}$	$0,55 \pm 0,42^{\#}$	$0,63 \pm 0,49^{\#}$	$0,42 \pm 0,27^{\#}$	$0,49 \pm 0,29^{\#}$	$0,50 \pm 0,46^{\#}$
КТРКФ-56	$3,32 \pm 0,94$	$3,22 \pm 1,27$	$3,04 \pm 1,54$	$2,86 \pm 0,91$	$2,81 \pm 1,11$	$3,47 \pm 1,94$	$2,46 \pm 0,97^{\#}$	$2,87 \pm 0,95$	$2,89 \pm 1,18$

Примечание. \* – различие достоверно ( $p = 0,05$ ) по сравнению с женщинами в состоянии пременопаузы; # – различие достоверно ( $p = 0,05$ ) по сравнению с группой 1.

ки (приблизительно через 12 и 26 месяцев) после ОТП на фоне достоверного снижения БКЛ значения КТРКФ-56 оставались нормальными или слегка повышенными. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную взаимосвязь между БКЛ и КТРКФ-56 только при обследовании в поздние сроки после ОТП ( $r = 0,709$ ;  $p = 0,0001$  и  $r = 0,804$ ,  $p = 0,0001$  для реципиентов группы 2 и группы 3 соответственно), тогда как через 1 месяц после ОТП зависимости между изменением БКЛ и КТРКФ-56 не выявлено. В литературе имеются данные, что БКЛ не является высокоспецифичным маркером для костной ткани, поскольку при патологических условиях может зависеть от метаболизма коллагена в других органах и тканях [12]. В частности, среди процессов, вовлеченных в регенерацию печени после трансплантации, отмечают усиленный синтез различных цитокинов, в том числе интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, которые способствуют синтезу фибриллярных матриксных коллагенов типа 1, 3, 5 и фибронектина [22, 30]. С другой стороны, тепловая и холодная ишемия могут привести к дегенеративным изменениям клеток донорской печени и развитию миофибробласт-зависимому синтезу коллагена 1-го типа [32]. Хирургическое вмешательство и неполное восстановление функции трансплантата могли явиться причинами выработки фибробластами печени неспецифических коллагенов, и в частности, коллагена 1-го типа, как это было отмечено у больных с хроническими заболеваниями печени [18, 31]. Более того, гистоморфометрическая оценка процессов резорбции и костеобразования у реципиентов через 4 месяца после ОТП показала, что на фоне выраженного усиления процессов формирования кости (увеличение числа остеобластов и объема вновь минерализованной кости) число клеток остеокластического ряда и площадь зоны резорбции практически не изменились [20]. Авторы отмечают, что среди биохимических маркеров ремоделирования кости только остеокальцин является предиктором увеличения МПК, тогда как достоверное снижение коллаген-зависимого маркера резорбции кости (гидроксипролина) не соответствовало степени изменения гистоморфометрических параметров резорбции [20].

Следовательно, высокие и сверхвысокие значения БКЛ, отмеченные у реципиентов через 1 месяц после ОТП, могут быть опосредованы не только резорбцией старой кости, но и выбросом в кровоток неспецифических коллагенов, синтезированных непосредственно в печени. В этой связи в ранние сроки после ОТП представляется целесообразным проводить оценку метаболизма костной ткани по величинам КТРКФ-56 – как показателя, не связанного с метаболизмом коллагена в печени и, таким

образом, являющегося более специфическим показателем метаболизма костной ткани.

Уменьшение костных потерь, отмеченное при обследовании через 12 и 26 месяцев после ОТП, ассоциировалось с повышением ПТГ при стабильно сниженных величинах витамина  $D_3$ . Частота (от 17 до 23%) и степень гиперпаратиреоза отличались от данных других авторов, которые отмечали достоверное повышение концентрации витамина  $D_3$  и умеренное, но не сверх уровня нормы повышение ПТГ [4, 9, 27]. Более выраженное повышение ПТГ в нашем исследовании могло быть обусловлено дефицитом витамина  $D_3$ , поскольку в протокол всех исследований [4, 9, 27] входило ежедневное назначение препаратов кальция (1000 мг), витамина  $D_3$  (800 ЕД) или его метаболитов (0,5 мг), тогда как в данной работе назначение этих препаратов носило лишь рекомендательный характер.

Известно, что гипогонадизм и нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы являются возможными факторами риска костных потерь у больных хроническими заболеваниями печени [7, 25]. После трансплантации печени отмечено повышение уровня тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин, при этом через один год после ОТП у 70% женщин восстанавливался нормальный менструальный цикл и фертильность и 85% мужчин восстанавливали сексуальную активность [6, 20, 24, 29]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных корреляций между маркерами резорбции и уровнем половых гормонов ни у женщин, ни у мужчин как в ранние (через 1 месяц) так и в отдаленные (через 12 и 26 месяцев) сроки после ОТП. В свою очередь, выраженность костных потерь у женщин в пременопаузе в отдаленные сроки после ОТП непосредственно зависела (обратная корреляция) от выраженности костной резорбции (БКЛ) и от уровня секреции эндогенного эстрадиола (прямая корреляция). У женщин в постменопаузе увеличение МПК, выраженное, однако, в меньшей степени, чем у женщин в пременопаузе, отмечалось на фоне сниженного уровня эндогенного эстрадиола. Аналогичные данные представлены в работе *Vassago et al.* [5] при сравнении изменения МПК после ОТП у женщин в возрасте менее 35 лет и старшей возрастной группы. Более того, через 6 лет после ОТП авторы не отметили достоверных различий МПК у женщин старшей возрастной группы от женщин контрольной группы, сопоставимой по возрасту, но не имеющих заболеваний печени [5]. Таким образом, уменьшение костных потерь, наблюдаемое в отдаленные сроки после ОТП, ассоциируется с появлением закономерных взаимосвязей между БКЛ и КТРКФ-56, а также между маркерами резорбции и маркерами гормональной регуляции костного метаболизма ПТГ и витами-

на D<sub>3</sub>. Это, по-видимому, связано с восстановлением функционального состояния трансплантата и отсутствием побочных эффектов иммуносупрессивной терапии, подтверждаемых нормализацией лабораторных и инструментальных показателей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Ярошенко Е.Б., Корнилов М.Н., Шмерко Н.П. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани – предикторы динамики костных потерь после пересадки печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12. № 3. С. 52–62.
2. Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П. и др. Клинические аспекты и биохимические маркеры формирования костной ткани в раннем периоде после пересадки печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. 14. № 1. С. 19–26.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. 14. № 1. С. 6–14.
4. Atamaz F., Hepculer S., Akuidiz M., Karasu Z. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation // Osteoporos Int. 2006. Vol. 17. P. 942–949.
5. Vaccaro L.F., Boin I.F., Costa-Paiva L. et al. Is liver transplantation associated with decreased bone mass in climacteric women // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2012. Vol. 34. P. 335–342.
6. Burra P. Sexual dysfunction after liver transplantation // Liver Transplantation. 2009. Vol. 15. P. S50–S56.
7. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1271–1278.
8. Crawford B.A.L., Kam C., Donaghy A.J., McCaughan G.W. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis // Osteoporos Int. 2003. Vol. 14. P. 987–994.
9. Crawford B.A.L., Kam C., Pavlovic J., Byth K. et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 144. P. 239–248.
10. Compston J.E. Osteoporosis after liver transplantation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. P. 321–330.
11. Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J., Curry M.P., Hegarty J.E. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation // Gut. 1999. Vol. 44. P. 430–434.
12. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // Osteoporosis Int. 2000. Vol. 11 (6). P. 2–17.
13. Fabrega E., Orive A., Garcia-Unzueta M., Amado J.A. et al. 2006 // Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand system in the early post-operative period of liver transplantation // Clin. Transplant. 2006. Vol. 20 (3). P. 383–388.
14. Fahrleitner A., Prenner G., Kniepeiss D., Iberer F. et al. Serum osteoprotegerin levels in patients after liver transplantation and correlation to bone turnover, bone mineral density and fracture status // Wien Klin Wochenschr. 2002. Vol. 114 (15–16). P. 717–724.
15. Floreani A., Mega A., Tizian L., Burra P. et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study // Osteoporos Int. 2001. Vol. 12. P. 749–754.
16. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (13). P. 1639–1643.
17. Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M., Iemmo R.M. et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // Osteoporos Int. 2000. Vol. 11. P. 417–424.
18. 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.
19. Guanabens N., Enjuanes A., Alvarez L., Peris P. et al. High osteoprotegerin serum levels in primary biliary cirrhosis are associated with disease severity but not with the mRNA gene expression in liver tissue // J. Bone Miner. Metab. 2009. Vol. 27 (3). P. 347–354.
20. Guichelaar M.M.J., Malinchoc M., Sibonga J., Clarke B.L., Hay J.E. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism // Liver Transpl. 2004. Vol. 10. P. 638–647.
21. Guichelaar M.J., Schmoll J., Malinchoc M., Hay J.E. Fracture and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1198–1207.
22. Han Y.P., Zhou L., Wang J. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin 1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell collagen // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 4820–4828.
23. Irie S., Hayashida N., Shinkawa T., Taira Y. et al. Suitability of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b as a screening marker for bone mineral density in community-dwelling elder individuals // Tohoku J. Exp. Med. 2011. Vol. 224. P. 105–110.
24. Jabiry-Zieniewicz Z., Kaminski P., Bobrowska K., Pietrzak B. et al. Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. P. 1735–1739.
25. Kulak C.A., Borba V.Z., Kulak J., Campos D.J., Shane E. Post-transplantation osteoporosis // Arg. Bras. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 52 (2). P. 143–149.
26. Misof B.M., Bodingbauer M., Roschger P., Weczerle T. Short-term effects of high dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation // Calcif. Tissue Int. 2008. Vol. 83. P. 167–175.
27. Monegal A., Navasa M., Guanabens N., Peris P. et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal disorders and histomorphometric characteristics // Osteoporos Int. 2001. Vol. 12. P. 484–492.
28. Monegal A., Navasa M., Guanabens N., Peris P. et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A // Calcif. Tissue Int. 2001. Vol. 68. P. 83–86.
29. Seehofer D., Steinmueller T., Graef K.-J., Rayes N. et al. Pituitary function test and endocrine status in patient

- with cirrhosis of liver before and after hepatic transplantation // *Annals of transplantation*. 2002. Vol. 7. P. 32–37.
30. *Taki-Eldin A., Zhou L., Xie H.-Y., Zheng S.-S.* Liver regeneration after liver transplantation // *Eur. Surg. Res.* 2012. Vol. 48. P. 139–153.
31. *Theret N., Lehti K., Musso O., Clement B.* MMP2 activation by collagen 1 and concanavalin A in cultured human hepatic stellate cells // *Hepatology*. 1999. Vol. 30 (2). P. 462–468.
32. *Tzimas G.N., Afshar M., Emadali A., Chevet E., Vali H., Metracos P.P.* Correlation of cell necrosis and tissue calcification with ischemia/reperfusion injury after liver transplantation // *Transplantation Proceeding*. 2004. Vol. 36. P. 1766–1768.
33. *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.