

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

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

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Минеральная плотность костной ткани (МПК) исследована повторно у 18 пациентов (36 наблюдений) после ортотопической трансплантации печени (ОТП). У реципиентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов на фоне лечения такролимусом (без преднизолона) МПК в ранние сроки после ОТП снижена в области и осевого, и периферического скелета, притом у реципиентов с ПБЦ в достоверно большей степени, а в отдаленные сроки – только в поясничных позвонках или в треугольнике Варда. Иммуносупрессия такролимусом в комбинации с преднизолоном у реципиентов с ПБЦ в отдаленные сроки после ОТП ассоциируется со значительным снижением МПК во всех отделах скелета, выраженность которого определяется продолжительностью терапии преднизолоном и его кумулятивными дозами.

*Ключевые слова: трансплантация печени, минеральная плотность костной ткани, первичный билиарный цирроз, хронические вирусные гепатиты*

## BONE MINERAL DENSITY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

*Buzulina V.P., Moysyuk Y.G., Pronchenko I.A., Koliashvili T.K., Yaroshenko E.B., Kornilov M.N., Shmerko N.P., Yermakova I.P.*

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

Bone mineral density (BMD) was estimated twice in 18 recipients of ortotopic liver transplantation. There was decreased BMD in axial so as in peripheral skeleton in early time and in vertebral or hip Ward triangle in late time following transplantation being lower in primary biliary cirrosis then in cirrosis following chronic virus hepatitis despite tacrolimus immunosupression without prednisolon. Tacrolimus immunosupression with prednisolon in primary biliary cirrosis patients in late postoperative time was associated with hard BMD lowering which correlated with glucocorticoid therapy duration and prednisolon cumulative dosis.

*Key words: liver transplantation, bone mineral density, primary biliary cirrosis, chronic viral hepatitis*

Нарушение метаболизма костной ткани, ведущее к ее потерям и последующим переломам, является одним из осложнений терминальной стадии заболеваний печени и поэтому часто наблюдается у пациентов, включенных в лист ожидания на ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) [4, 6, 8, 10]. Так, остеопороз и остеопения, характеризующие степень выраженности потерь минеральной плотности кости, встречаются у 10–56% больных до ОТП [3–5, 11]. Частота остеопороза у кандидатов на ОТП, по данным литературы, зависит от причины заболевания [2, 4, 8, 15]. Наиболее выраженное

снижение минеральной плотности кости отмечено при хронических холестатических заболеваниях печени – первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите [10, 11, 14, 15]. При первичном билиарном циррозе к числу независимых факторов риска снижения минеральной плотности кости относят низкий индекс массы тела, женский пол, пожилой возраст [1, 10, 14]. После успешной трансплантации печени возможно ухудшение обмена кости вследствие иммуносупрессивной терапии, включающей преднизолон, блокаторы кальциневрина (циклоsporин или такролимус) и селлсепт. Глав-

*Статья поступила в редакцию 08.09.09 г.*

**Контакты:** Ермакова Инна Петровна, д. м. н., ст. науч. сотр. лабораторно-диагностического отделения.  
Тел. (499) 190-24-30, e-mail: lab\_transpl\_nii@mail.ru

ную роль в снижении минеральной плотности кости играют глюкокортикоиды, сложный механизм влияния которых на метаболизм костной ткани хорошо изучен [3, 5]. В настоящее время появилась возможность частичного или полного отказа от применения глюкокортикоидов. Иммуносупрессивная терапия без глюкокортикоидов после ОТП основана на накопленном трансплантологами опыте, свидетельствующем о том, что печень как иммунокомпетентный орган не требует мощной иммуносупрессии, а также на замене циклоспорина такролимусом, который, по данным литературы, в меньшей степени влияет на костный метаболизм [3]. Отмечено, что в течение первых месяцев после ОТП минеральная плотность осевого и периферического скелета снижается, однако к концу первого года возрастает и в дальнейшем, на протяжении последующих 2–5 лет, либо нормализуется, либо остается сниженной [2, 7, 9, 12]. Минеральная плотность кости после ОТП повышается в большей степени при лечении такролимусом, чем при лечении циклоспорином [7, 9, 10].

Задачи настоящей работы: 1) исследование особенностей состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов после ОТП в зависимости от этиологии цирроза и продолжительности послеоперационного периода; 3) исследование влияния глюкокортикоидной терапии на минеральную плотность костной ткани в ранние и отдаленные сроки после ОТП у пациентов, получающих такролимус; 4) исследование состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов в отдаленные сроки после ОТП после конверсии иммуносупрессивной те-

рапии циклоспорином и преднизолоном на терапию такролимусом с преднизолоном или без него.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 18 реципиентов (16 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 34 до 59 лет в различные сроки после успешной ортотопической трансплантации печени (ОТП) была исследована минеральная плотность костной ткани повторно с интервалом от 7 до 18 месяцев (36 наблюдений). До ОТП 7 реципиентов (все женщины) страдали первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) (группа А). У 6 реципиентов (5 женщин и 1 мужчина) цирроз печени развился вследствие хронического вирусного гепатита (группа Б). У 5 реципиентов (4 женщины и 1 мужчина) показаниями к ОТП послужили: поликистозная болезнь – у одного реципиента, врожденный фиброз печени – у одного реципиента, первичный склеротирующий холангит – у одного реципиента, алкогольный цирроз – у одного реципиента и гепатоцеллюлярная карцинома – у одного реципиента (группа В). В состоянии постменопаузы находились 5 из 7 женщин с ПБЦ, 3 из 5 женщин с хроническими вирусными гепатитами и 2 из 4 женщин с циррозом различной этиологии. Клиническая характеристика и данные биохимического исследования сыворотки крови пациентов представлены в табл. 1. У 4 реципиентов группы А (6 наблюдений), 3 реципиентов группы Б (5 наблюдений) и 4 реципиентов группы В (4 наблюдения) минеральная плотность костной ткани была исследована в ранние (1–12 месяцев включительно) и у 5 реципиентов группы А

Таблица 1

### Клиническая характеристика и данные биохимического исследования сыворотки крови больных после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Факторы	Общая группа больных после ОТП	Группа А (ПБЦ)	Группа Б (хронические вирусные гепатиты)	Группа В
Число пациентов/ число наблюдений	18/36	7/14	6/12	5/10
Женщины/ мужчины	16/2	7/0	5/1	4/1
Возраст (годы)	48 ± 9	54 ± 5*	47 ± 7	42 ± 9
Состояние постменопаузы	10/16	5/7	3/5	2/4
Время после ОТП (месяцы)	16,4 ± 11,6	17,1 ± 13,8	15,7 ± 10,6	16,2 ± 10,5
Общий билирубин в сыворотке крови, мкмол/л	27,5 ± 30,3	37,7 ± 43,8	19,8 ± 11,6	22,3 ± 19,3
Аланиновая аминотрансфераза (U/L)	47,4 ± 49,7	46,3 ± 54,9	63,2 ± 59,1	29,7 ± 16,8
Аспарагиновая аминотрансфераза (U/L)	44,3 ± 58,3	52,8 ± 87,9	48,3 ± 34,8	27,5 ± 11,4
Гамма-глутаминовая аминопептидаза (U/L)	92,4 ± 105,6	96,1 ± 125	121 ± 107	52,8 ± 64,2
Общий холестерин, ммол/л	4,3 ± 1,1	5,04 ± 1,2*	3,7 ± 0,84	3,9 ± 0,79
Концентрация мочевины, ммол/л	9,1 ± 3,7	9,2 ± 3,2	10,5 ± 4,8**	6,9 ± 1,8
Концентрация креатинина, ммол/л	0,107 ± 0,03	0,100 ± 0,017	0,120 ± 0,03	0,103 ± 0,02

Примечание. \* – достоверные отличия от групп Б и В (p < 0,01); \*\* – достоверные отличия от группы В (p < 0,03).

(8 наблюдений), 4 реципиентов группы Б (7 наблюдений) и 5 реципиентов (6 наблюдений) – в отдаленные (больше 12 месяцев) сроки после ОТП.

Интраоперационно всем реципиентам вводили метилпреднизолон (солумедрол) по 500 мг до реперфузии печеночного трансплантата, в дальнейшем по схеме. В ранние сроки после ОТП на день обследования только 1 пациент группы А получал такролимус в сочетании с преднизолоном. Остальные пациенты группы А и все пациенты групп Б и В находились на иммуносупрессии такролимусом без преднизолона (у части больных в сочетании с селлсептом). Общая доза метилпреднизолона, полученного пациентами к моменту обследования в ранние сроки, составила: в группе А –  $822 \pm 268$  мг, в группе Б –  $2285 \pm 227$  мг и в группе В –  $1000 \pm 353$  мг. 7 пациентов (2 из группы А, 1 – из группы Б и 4 – из группы В), обследованных однократно в отдаленные сроки после ОТП, изначально получали иммуносупрессию такролимусом, однако у 2 пациентов с ПБЦ в связи с возвратом основного заболевания или хронического отторжения за несколько месяцев до обследования в схему иммуносупрессии были включены кортикостероиды. 7 пациентов (3 – из группы А, 3 – из группы Б и 1 – из группы В), обследованных повторно в отдаленные сроки после ОТП (14 наблюдений), изначально на протяжении первых 9–26 месяцев после операции получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин, метилпреднизолон, азатиоприн) с последующей конверсией на такролимус (у пациентов группы А и Б за 1–5 месяцев и у пациента группы В за 10 месяцев до первого обследования). В дальнейшем в течение всего периода после конверсии иммуносупрессивной терапии 1 пациент группы А и все пациенты групп Б и В получали только такролимус, а 2 реципиента группы А (с аутоиммунной этиологией цирроза печени) находились на трехкомпонентной терапии (такролимус, метилпреднизолон и селлсепт). Общая доза метилпреднизолона, полученного на день обследования пациентами группы А, составила  $5667 \pm 3510$  мг, пациентами группы Б –  $3566 \pm 941$  мг и одним пациентом группы В – 8352 мг.

Минеральную плотность костной ткани (МПК) исследовали в области поясничных позвонков (L2–L4) и трех проксимальных отделов бедра (в шейке бедра, треугольнике Варда и трохантере) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия. Групповые результаты Т-критерия МПК представляли в виде средней  $\pm$  среднееквадратичное отклонение от средней ( $M \pm SD$ ) и сравнивали со средними значениями Т-критерия у здоровых мужчин и женщин, состав-

ляющими  $0 \pm 1$ . Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05. 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.

И при первом, и при втором обследовании у всех пациентов в сыворотке крови, взятой натощак, исследовали концентрацию общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, общего холестерина, мочевины и креатинина на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912» (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 14.0 (США) с использованием вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты повторного исследования МПК в области поясничных позвонков (L2–L4) и трех проксимальных отделов бедра (шейки бедра, треугольника Варда и трохантера) у 18 реципиентов с различной этиологией цирроза печени до ОТП представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, МПК в среднем достоверно снижена во всех отделах скелета у реципиентов с ПБЦ (группа А) и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов (группа Б), в то время как у реципиентов группы В она остается сохранной. Более того, и при первом, и при втором обследовании МПК в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра у реципиентов группы А снижена в достоверно большей степени, чем у реципиентов группы Б. Учитывая, что в анализируемые группы и при первом, и при втором обследовании входили пациенты с различными сроками после ОТП, каждая из групп была разделена на две подгруппы – со сроками после операции до и больше 12 месяцев. Оказалось, что у реципиентов с первичным билиарным циррозом МПК достоверно снижена во всех отделах скелета и в ранние (подгруппа А1), и в отдаленные (подгруппа А2) сроки после ОТП, при этом снижение МПК в подгруппе А1 выражено в большей степени, несмотря на достоверно более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов в подгруппе А2 (табл. 3). В ранние сроки после ОТП снижение МПК на фоне низких кумулятивных доз глюкокортикоидов у 2 из 4 пациентов характеризовалось как остеопороз и у 2 – как остеопения и осевого, и периферического скелета. В отдаленные сроки после ОТП иммуносупрессивная терапия у пациентов с ПБЦ была различной: 2 из 5 пациентов получали такролимус с преднизолоном после конверсии иммуносупрессивной

Таблица 2

**Минеральная плотность кости при первом и втором обследовании у пациентов с различной этиологией цирроза до ОТП**

МПК	N	Группа А (n = 7)	Группа Б (n = 6)	Группа В (n = 5)
Время после ОТП, мес.	1	11 ± 11	9,7 ± 7,8	9,8 ± 8,8
	2	23 ± 14	21,7 ± 10,1 <sup>■</sup>	22,6 ± 8,1 <sup>■</sup>
L2–L4 (Т-критерий)	1	-2,76 ± 1,06 <sup>***X###</sup>	-1,32 ± 1,14 <sup>***</sup>	0,14 ± 0,22
	2	-2,20 ± 0,91 <sup>***X###</sup>	-0,80 ± 1,16 <sup>***</sup>	0,42 ± 0,39
Шейка бедра (Т-критерий)	1	-1,94 ± 1,12 <sup>***X###</sup>	-0,93 ± 0,52 <sup>***</sup>	0,44 ± 0,91
	2	-1,70 ± 1,25 <sup>***</sup>	-0,60 ± 0,31 <sup>*</sup>	0,46 ± 0,96
Треугольник Варда (Т-критерий)	1	-2,73 ± 1,57 <sup>***###</sup>	-1,92 ± 0,69 <sup>***</sup>	0,08 ± 0,73
	2	-2,58 ± 1,32 <sup>***###</sup>	-1,78 ± 0,68 <sup>***</sup>	0,04 ± 0,82
Трохантер (Т-критерий)	1	-1,71 ± 1,42 <sup>***</sup>	-1,07 ± 0,75 <sup>***</sup>	0,42 ± 0,49
	2	-1,47 ± 1,36 <sup>***</sup>	-0,87 ± 0,85 <sup>*</sup>	0,70 ± 0,66

Примечание. <sup>■</sup> – достоверные различия между 1-м и 2-м обследованием; <sup>\*</sup> – достоверные различия по сравнению со здоровыми (<sup>\*</sup> – p < 0,05; <sup>\*\*</sup> – p < 0,001; <sup>\*\*\*</sup> – p < 0,0001); <sup>X</sup> – достоверные различия по сравнению с группой Б (p < 0,05); <sup>#</sup> – достоверные различия по сравнению с группой В (<sup>#</sup> – p < 0,05; <sup>##</sup> – p < 0,001; <sup>###</sup> – p < 0,0001).

Таблица 3

**Минеральная плотность кости у реципиентов с первичным билиарным циррозом (группа А) в ранние и отдаленные сроки после ОТП**

МПК (Т-критерий)	≤ 12 мес. после ОТП Подгруппа А1 (n = 4/6)	>12 мес. после ОТП Подгруппа А2 (n = 5/8)
Время после ОТП, мес.	5,3 ± 4,3 <sup>#</sup>	26 ± 11,5
Метипред, мг	822 ± 268 <sup>#</sup>	5667 ± 3510
L2–L4	-3,03 ± 0,91 <sup>*</sup>	-2,06 ± 0,88 <sup>*</sup>
Шейка бедра	-2,15 ± 0,88 <sup>*</sup>	-1,58 ± 1,31 <sup>*</sup>
Треугольник Варда	-3,17 ± 1,22 <sup>*</sup>	-2,28 ± 1,47 <sup>*</sup>
Трохантер	-2,27 ± 1,13 <sup>*</sup>	-1,09 ± 1,32 <sup>*</sup>

Примечание. <sup>\*</sup> – достоверные различия со здоровыми (p < 0,05); <sup>#</sup> – достоверные различия между подгруппами А1 и А2 (p < 0,02).

терапии (подгруппа А2<sub>1</sub>), 2 пациента – изначально такролимус в сочетании с преднизолоном (подгруппа А2<sub>2</sub>) и 1 пациент – такролимус без преднизолона после конверсии иммуносупрессивной терапии (А2<sub>3</sub>). Влияние иммуносупрессивной терапии на потери МПК у пациентов с ПБЦ в отдаленные сроки после ОТП отражает табл. 4. Очевидно, что на фоне иммуносупрессии глюкокортикоидами (подгруппы А2<sub>1</sub> и А2<sub>2</sub>) МПК у всех пациентов снижена и в осевом, и периферическом скелете, однако снижение МПК в поясничных позвонках, шейке бедра и треугольнике Варда в подгруппе А2<sub>1</sub> выражено в достоверно большей степени, чем в подгруппе А2<sub>2</sub>, и ассоциируется с большей продолжительностью послеоперационного периода и достоверно более высокими кумулятивными дозами метилпреднизолона. Снижение МПК в подгруппе А2<sub>1</sub> (на фоне высоких доз глюкокортикоидов) характеризовалось

Таблица 4

**Минеральная плотность кости у реципиентов с первичным билиарным циррозом в отдаленные сроки после ОТП (подгруппа А2) в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии**

МПК (Т-критерий)	ПБЦ > 12 мес. после ОТП (n = 5/8)		
	Конверсия иммуносупрессивной терапии		
	Да	Нет	
	Метилпреднизолон на день обследования		
	Нет (А2 <sub>3</sub> ) (n = 1/2)	Да (А2 <sub>1</sub> ) (n = 2/4)	Да (А2 <sub>2</sub> ) (n = 2/2)
Время после ОТП, мес.	19 ± 6	34 ± 11 <sup>#</sup>	17 ± 1,4
Метипред, мг	3281	7783 ± 3248 <sup>#</sup>	2630 ± 495
L2–L4	-1,15 ± 0,21 <sup>*</sup>	-2,85 ± 0,34 <sup>***</sup>	-1,4 ± 0,14 <sup>*</sup>
Шейка бедра	-0,05 ± 0,21	-2,75 ± 0,37 <sup>***</sup>	-0,75 ± 0,21
Треугольник Варда	-0,25 ± 0,07	-3,53 ± 0,27 <sup>***</sup>	-1,80 ± 0,14 <sup>*</sup>
Трохантер	0,8 ± 0	-2,05 ± 0,29 <sup>*</sup>	-1,05 ± 1,06 <sup>*</sup>

Примечание. <sup>\*</sup> – достоверные различия со здоровыми (p < 0,05); <sup>#</sup> – достоверные различия между подгруппами А2<sub>1</sub> и А2<sub>2</sub> (<sup>#</sup> – p < 0,05; <sup>##</sup> – p < 0,01).

как остеопороз, в подгруппе А2<sub>2</sub> – как остеопения осевого и периферического скелета, в то время как у пациента, получавшего такролимус без преднизолона (А2<sub>3</sub>), – как остеопения только осевого скелета.

У реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов на фоне лечения такролимусом (без преднизолона) в ранние сроки после ОТП (подгруппа Б1) МПК в среднем достоверно снижена во всех отделах скелета, в то время как в отдаленные сроки (подгруппа Б2) – только в области треугольника Варда (табл. 5). У пациентов подгруппы Б1 снижение МПК характеризовалось как остеопения (у 2 пациентов) или как остеопороз (у одного пациента) осевого или периферического скелета, в то время как у 3 пациентов подгруппы Б2 – как остеопения поясничных позвонков и/или проксимальных отделов бедра. У одного пациента подгруппы Б2 МПК находилась в пределах нормы. Таким образом, у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов на фоне иммуносупрессии такролимусом (без преднизолона) костные потери в области осевого и периферического скелета в отдаленные сроки после ОТП выражены значительно меньше, чем в ранние сроки после операции. У реципиентов группы В на фоне лечения такролимусом без преднизолона МПК во всех отделах скелета оставалась сохранной и в ранние, и в отдаленные сроки после ОТП (результаты не представлены).

туре снижение МПК в ранние сроки после трансплантации связывают с использованием высоких суммарных доз глюкокортикоидов, повреждающее воздействие которых на скелет хорошо известно [3–5, 9]. В нашем исследовании только 1 пациент с ПБЦ в течение первых месяцев после ОТП получал такролимус в сочетании с метилпреднизолоном, в то время как остальные пациенты обеих подгрупп находились на монотерапии такролимусом. Вместе с тем, несмотря на то что сроки после ОТП в обеих подгруппах были аналогичными и составляли в среднем  $5,3 \pm 4,3$  и  $5,8 \pm 4,5$  месяца, а кумулятивные дозы метилпреднизолона, полученного пациентами в первые недели после операции, у пациентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов в 3 раза превышали таковые у пациентов с ПБЦ ( $2285 \pm 227$  и  $822 \pm 268$  мг), МПК в трех из 4 отделов скелета у пациентов с ПБЦ оказалась сниженной в достоверно большей степени (табл. 3 и 5). Подобные различия, таким образом, связаны, по-видимому, не с глюкокортикоидной терапией, а обусловлены исходной выраженностью метаболических нарушений в костной ткани, имеющих место при ПБЦ и циррозе в исходе хронических вирусных гепатитов до пересадки печени. МПК у реципиентов до трансплантации печени в настоящей работе мы не определяли, однако остеопороз и остеопения осевого скелета в комбинации с остеопенией бедра у части пациентов были выявлены уже через 1 месяц после ОТП, что свидетельствовало о том, что костные потери возникли, по-видимому, до операции. Наши данные совпадают с данными литературы, согласно которым в течение 4–12 месяцев после ОТП потери МПК в осевом и периферическом скелете независимо от иммуносупрессивной терапии у реципиентов с циррозом печени в исходе холестатических заболеваний (в частности, у реципиентов с ПБЦ) выражены в значительно большей степени, чем у реципиентов с циррозом печени в исходе нехолестатических заболеваний [2, 7, 9]. Известно, что первичный билиарный цирроз – это аутоиммунное заболевание печени, которое поражает преимущественно женщин в возрасте от 20 до 60 лет. Более значительное снижение МПК во всех отделах скелета в группе реципиентов с ПБЦ, по нашим данным, может быть связано с тем, что ее составляли исключительно женщины, большая часть которых находилась в состоянии постменопаузы. Следует отметить, что часть женщин из других исследуемых групп также находилась в состоянии постменопаузы, однако возраст пациентов в группе с ПБЦ ( $54 \pm 5$  лет) был достоверно выше, чем у пациентов других групп ( $47 \pm 7$  лет и  $42 \pm 9$  лет; табл. 1). По данным некоторых авторов, женский пол и возраст пациентов относятся к факторам риска развития остеопороза до и после ОТП [1, 10, 14].

Таблица 5

**Минеральная плотность кости у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов (группа Б) в ранние и отдаленные сроки после ОТП**

МПК (Т-критерий)	≤ 12 мес. после ОТП Подгруппа Б1 (n = 3/5)	>12 мес. после АТП Подгруппа Б2 (n = 4/7)
Время после ОТП, мес.	$5,8 \pm 4,5^{\#}$	$22,7 \pm 7,4$
Метипред, мг	$2285 \pm 227^{xx}$	$3556 \pm 941$
L2–L4	$-1,46 \pm 1,28^{*x}$	$-0,77 \pm 1,0^{\#}$
Шейка бедра	$-0,98 \pm 0,43^{*xx}$	$-0,61 \pm 0,41$
Треугольник Варда	$-2,14 \pm 0,67^{*}$	$-1,64 \pm 0,62^{*}$
Трохантер	$-1,54 \pm 0,47^{*\#}$	$-0,56 \pm 0,70$

Примечание. \* – достоверные различия со здоровыми ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия между подгруппами Б1 и Б2 ( $p < 0,05$ ); x – достоверные различия между подгруппами Б1 и А1 ( $^{xx} - p < 0,05$ ;  $^x - p = 0,054$ ); # – достоверные различия между подгруппами А2 и Б2 ( $p < 0,03$ ).

Выполненное нами одномоментное исследование показало, что в сроки от 1 до 12 месяцев после пересадки печени и у реципиентов с ПБЦ, и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани в области и осевого, и периферического скелета. В литера-

В исследовании Mounach с соавт. показано, что у женщин с ПБЦ в возрасте 50–60 лет остеопороз встречается достоверно чаще (85%), чем у женщин с ПБЦ в возрасте 40–50 лет (39%) [14].

В отдаленные сроки после ОТП на фоне лечения такролимусом без метилпреднизолона костные потери и у реципиента с ПБЦ (A2<sub>3</sub>), и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов (подгруппа B2) были выражены в минимальной степени и локализовались либо в поясничных позвонках, либо в треугольнике Варда (табл. 4 и 5). Следует отметить, что костные потери и у пациента с ПБЦ, и у большинства (у 3 из 4) пациентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов со сроками после ОТП соответственно  $19 \pm 6$  и  $22,7 \pm 7,4$  месяца были минимальными, несмотря на то что монотерапию такролимусом они получали только на протяжении нескольких месяцев до обследования, а изначально находились на иммуносупрессии, включающей циклоспорин и метилпреднизолон, кумулятивные дозы которого составили соответственно 3281 и  $3556 \pm 941$  мг. Таким образом, наши данные, полученные на основании одномоментного исследования, свидетельствуют о том, что на фоне иммуносупрессии такролимусом без преднизолона в среднем через 1,5–2 года после пересадки печени у реципиентов ОТП наблюдается умеренное снижение МПК (до степени остеопении) только в поясничных позвонках или в треугольнике Варда. Вместе с тем подобная локализация костных потерь в отдаленные сроки после ОТП является, по-видимому, отражением длительного (до конверсии иммуносупрессивной терапии) приема глюкокортикоидов, оказывающих, как известно, свое действие преимущественно на губчатое вещество костной ткани. По данным ряда проспективных исследований, к концу 2-го года после пересадки печени МПК (преимущественно в аксиальном скелете) повышается независимо от этиологии цирроза и иммуносупрессивных схем, однако у реципиентов с ПБЦ темпы восстановления МПК ниже, чем у других реципиентов. В последующие годы, по данным этих же исследователей, МПК стабилизируется и остается либо в пределах нормальных значений, либо сниженной [7, 10, 12, 13]. Динамическое исследование, выполненное нами у 2 реципиентов с ПБЦ и у одного реципиента с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов через 4–7 месяцев и в последующем через 16–19 месяцев после ОТП, также показало, что МПК в поясничных позвонках или повышается, но остается сниженной, или нормализуется. Исследование МПК у 3 реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов в отдаленные сроки после ОТП (в среднем через 16 и 30 месяцев после операции) свидетельствовало о стабилизации кост-

ных потерь в области треугольника Варда. Вместе с тем присоединение глюкокортикоидов к иммуносупрессии такролимусом в отдаленные сроки после ОТП у реципиентов с ПБЦ сопровождалось, по нашим данным, снижением МПК преимущественно в поясничных позвонках и треугольнике Варда, а его выраженность определялась продолжительностью лечения метилпреднизолоном и его кумулятивными дозами. Непосредственная зависимость степени снижения МПК в осевом скелете от кумулятивных доз метилпреднизолона у реципиентов в отдаленные сроки после ОТП была установлена также и другими авторами [7, 13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У реципиентов с ПБЦ и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов, в отличие от реципиентов с заболеваниями печени другой этиологии, МПК после ОТП снижена в поясничных позвонках и в трех проксимальных отделах бедра. В ранние сроки после пересадки печени, несмотря на более низкие кумулятивные дозы метилпреднизолона, МПК в области осевого и периферического скелета у реципиентов с ПБЦ снижена в достоверно большей степени, чем у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов. Подобные различия связаны, по-видимому, не с иммуносупрессией, а с особенностями нарушения костного метаболизма у реципиентов с холестатическим и нехолестатическим циррозом печени, а также с половыми и возрастными особенностями реципиентов. В отдаленные сроки после ОТП на фоне иммуносупрессии такролимусом (без преднизолона) МПК у реципиента с ПБЦ умеренно снижена только в поясничных позвонках, а у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов – только в треугольнике Варда. Результаты исследования МПК в динамике также свидетельствуют о том, что на фоне иммуносупрессии такролимусом без преднизолона МПК в осевом и периферическом скелете и у реципиентов с ПБЦ и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов в среднем через 1,5 года после ОТП повышается и в последующие годы остается стабильной (либо в пределах нормы, либо умеренно сниженной). У реципиентов с ПБЦ, получающих в отдаленные сроки после ОТП иммуносупрессию такролимусом в комбинации с метилпреднизолоном, МПК во всех отделах скелета значительно ниже, чем у пациентов, не получающих глюкокортикоиды. Выращенность снижения МПК в осевом и периферическом скелете у реципиентов с ПБЦ в отдаленные сроки после ОТП зависит от продолжительности терапии метилпреднизолоном и его кумулятивных доз.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bagur A., Mautalen C., Findor J. et al.* Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis // *Calcif Tissue Int.* 1998. Vol. 63 (5). P. 385–390.
2. *Carey E.J., Balan V., Kremers W.K., Hay J.E.* Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9 (11). P. 1166–1173.
3. *Cohen A., Shane E.* Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation // *Osteoporos Int.* 2003. Vol. 14 (8). P. 617–630.
4. *Collier J.* Bone disorders in chronic liver disease // *Hepatology.* 2007. Vol. 46 (4). P. 1271–1278.
5. *Compston J.E.* Osteoporosis after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9 (4). P. 321–330.
6. *Gasser R.W.* Cholestasis and metabolic bone disease – a clinical review // *Wien. Med. Wochenschr.* 2008. Vol. 158 (19–20). P. 553–557.
7. *Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M. et al.* Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // *Osteoporos Int.* 2000. Vol. 11 (5). P. 417–424.
8. *Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J. et al.* Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry // *Hepatology.* 2002. Vol. 36 (4 Pt 1). P. 895–903.
9. *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.
10. *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.
11. *Guichelaar M.M., Schmoll J., Malinchoc M., Hay J.E.* Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors // *Hepatology.* 2007. Vol. 46 (4). P. 1198–1207.
12. *Hamburg S.M., Piers D.A., van den Berg A.P. et al.* Bone mineral density in the long term after liver transplantation // *Osteoporos Int.* 2000. Vol. 11 (7). P. 600–606.
13. *Mart G., Gomez R., Jodar E. et al.* Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen // *Osteoporos Int.* 2002. Vol. 13 (2). P. 147–150.
14. *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.
15. *Ninkovic M., Love S.A., Tom B. et al.* High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation // *Calcif Tissue Int.* 2001. Vol. 69 (6). P. 321–326.