

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ – ПРЕДИКТОРЫ ДИНАМИКИ КОСТНЫХ ПОТЕРЬ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

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

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

Обследовано 24 реципиента (9 женщин и 5 мужчин) в возрасте 18–57 лет через 1–2 и в динамике через 4–18 месяцев после ортотопической трансплантации печени (ОТП). При повторном исследовании минеральная плотность костной ткани (МПК) у 13 реципиентов возросла в среднем на $14 \pm 10,5\%$ и у 11 снизилась на $2,51 \pm 2,56\%$. Увеличение МПК ассоциировалось с нормализацией костного обмена, проявляющейся соответствием степени увеличения маркера формирования остеокальцина и степени повышения маркера резорбции β -кросслапов. Снижение МПК ассоциировалось с ухудшением функции трансплантата, иммуносупрессией глюкокортикоидами, подавлением процесса формирования кости и увеличением процесса костной резорбции.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, минеральная плотность костной ткани, костный обмен, биохимические маркеры костного обмена.

BIOCHEMICAL BONE MARKERS AS PREDICTORS OF BONE LOSSES FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION

Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Yermakova I.P., Yaroshenko E.B., Kornilov M.N., Shmerko N.P.

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

24 recipients after ortotopic liver transplantation (9 women and 5 men) 18–57 years aged were studied in 1–2 and then through 4–18 months following operation. Bone mineral density (BMD) in repeated estimation in 13 recipients was elevated on $14 \pm 10,5\%$ and in 11 recipients was decreased on $2,5 \pm 2,56\%$. BMD elevation was associated with bone remodelling normalization. BMD lowering followed transplant dysfunction, glucocorticoid therapy, bone resorption increasing and bone formation suppression.

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

Остеопороз – осложнение последней стадии хронических печеночных заболеваний, наблюдаемое у 20–55% пациентов [3, 4, 7, 17]. После успешной ортотопической трансплантации печени (ОТП) в течение 3–6, а по некоторым данным, и 12 месяцев отмечено прогрессивное снижение минеральной плотности кости [2, 6, 8, 15]. В последующем костные потери уменьшаются, и минеральная плот-

ность кости через 12–36 месяцев достигает, как правило, базальных значений, а в некоторых случаях и превышает их [1, 2, 5, 8, 11, 12, 13, 15, 16]. Вместе с тем у значительной части пациентов на протяжении не только первых 2–3, но и последующих лет после ОТП минеральная плотность кости остается сниженной, и у 43–49% реципиентов ОТП выявляется остеопороз [9, 12, 13]. Снижение минеральной

Статья поступила в редакцию 02.04.10 г.

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

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

плотности кости является следствием нарушений процессов костного ремоделирования, однако данные литературы об их характере и выраженности в различные сроки после ОТП противоречивы. Усугубление костных потерь в области поясничных позвонков, наиболее выраженное в первые месяцы после ОТП, связывают главным образом с грубым подавлением формирования кости вследствие приема глюкокортикоидов [2, 10]. Нарушения костного метаболизма в этот период характеризуются, однако, не только снижением маркеров формирования, но и повышением маркеров резорбции кости [5], при этом выраженность костных потерь тесно коррелирует с увеличением маркеров резорбции [2, 9]. Повышение минеральной плотности кости, выявляемое иногда уже через 6 месяцев после ОТП и продолжающееся в последующем (до 36 месяцев), по данным большинства авторов, ассоциируется с постепенным увеличением маркера формирования остеокальцина (ОК) [2, 8, 10, 15]. Результаты гистоморфометрического анализа биоптатов подвздошной кости, взятых через 4–6 месяцев после ОТП, также свидетельствуют о достоверном по сравнению с базальными значениями увеличении параметров костного формирования (объема остеоида и поверхности отложения остеобластов), тогда как число остеокластов, характеризующих процесс резорбции старой кости, остается практически неизменным [10, 15]. Вместе с тем увеличение минеральной плотности кости в области поясничных позвонков через 12–24 месяца после ОТП (по сравнению с предтрансплантационным уровнем) наблюдается также и на фоне достоверного повышения не только маркеров формирования, но и маркеров резорбции кости [1]. При этом увеличение маркеров костного ремоделирования [1], а также маркера формирования ОК [8, 10, 15, 16] ассоциируется с повышением паратиреоидного гормона. Увеличение (выше базальных значений) минеральной плотности кости в области поясничных позвонков через 12–24 месяца после ОТП выявляется также на фоне постепенного снижения до нормы маркера резорбции дезоксипиридинолина и стабильно нормальных значений маркера формирования костной щелочной фосфатазы [5]. Динамика минеральной плотности кости после ОТП, как показано большинством исследователей, в значительной степени зависит от ежедневных и кумулятивных доз глюкокортикоидов [2, 9, 10, 16].

Целью нашего исследования явилась оценка особенностей изменения биохимических маркеров процессов ремоделирования костной ткани и их гормональной регуляции у реципиентов с различной динамикой костных потерь после трансплантации печени.

Задачи работы: 1) исследовать биохимические маркеры костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани у реципиентов через 1 месяц и в динамике через 4–18 месяцев после трансплантации печени; 2) провести сравнительный анализ характера и выраженности отклонений биохимических маркеров костного метаболизма в группе реципиентов с положительной и отрицательной динамикой минеральной плотности кости; 3) определить связи между биохимическими маркерами процессов ремоделирования костной ткани и их гормональной регуляции у реципиентов с различной динамикой костных потерь после трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 реципиента (19 женщин и 5 мужчин) в сроки от 1 до 18 месяцев после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в динамике дважды (48 наблюдений). У 21 реципиента первое обследование было выполнено в стационарных условиях через 1 месяц после ОТП на фоне удовлетворительной функции трансплантата и стабилизации клинико-лабораторных показателей цитолиза и холестаза. У трех реципиентов первое обследование проведено через 2 месяца после ОТП – в связи с отсроченным восстановлением функции трансплантата у 1 реципиента и осложненным течением госпитального периода у 2 реципиентов. Повторное обследование проведено всем реципиентам в амбулаторном режиме через 4–18 месяцев после ОТП. При первом и втором обследовании у всех реципиентов измеряли минеральную плотность кости (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. В соответствии с рекомендациями ВОЗ снижение Т-критерия МПК менее –2,5 расценивали как наличие остеопороза, а снижение между –2,5 и –1,0 (включительно) – как наличие остеопении.

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D₃(25-ОН), маркеров формирования – остеокальцина (ОК) и аминотерминального пропептида проколлагена 1-го типа (АТПК1) и резорбции кости – β-изомеров С-телопептида коллагена 1-го типа, или так называемых β-кросслапов (БКЛ), а также концентрации общего билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). ПТГ, вита-

мин D₃(25-ОН), ОК, АТППК1 и БКЛ определяли иммунохимическими методами на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche (Германия), а общий билирубин, АЛТ, АСТ и ГГТ – на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912» (Германия).

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.

По результатам динамики МПК выделены две группы реципиентов. В 1-ю группу вошли 13 реципиентов (10 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 18 до 57 лет (в среднем $41,9 \pm 10,8$), у которых прирост МПК в осевом скелете составил более 2%, что по техническим условиям измерения является статистически значимым. Во 2-ю группу вошли 11 реципиентов (9 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 16 до 63 лет ($40,9 \pm 16,1$), у которых прирост МПК был ниже 2% или наблюдалась отрицательная динамика МПК. У 11 реципиентов (46% 1-й группы и 45% 2-й группы) цирроз печени был следствием холестатических и у 13 реципиентов (54% 1-й группы и 55% 2-й группы) – нехолестатических заболеваний печени. Всем реципиентам интраоперационно до реперфузии печеночного трансплантата вводили 500 мг метилпреднизолона («Солу-Медрола»). В последующем доза метилпреднизолона зависела от клинических показаний. В 1-й группе 4 реципиента продолжали получать кортикостероиды в те-

чение всего периода, предшествующего повторному обследованию. У одного реципиента они были включены в схему иммуносупрессивной терапии через 5 месяцев после ОТП (или за 3 месяца до повторного обследования) ввиду возврата основного заболевания. На момент второго обследования 8 реципиентов 1-й группы не получали кортикостероиды, и кумулятивная доза метилпреднизолона, полученная в первые 7 дней после ОТП, не превышала 2,38 г (табл. 1). Во 2-й группе только два реципиента на момент второго обследования не получали кортикостероиды, тогда как у остальных 9 реципиентов они были включены в схему иммуносупрессивной терапии на протяжении всего срока наблюдения. За три месяца до второго обследования у одного реципиента была проведена конверсия такролимуса на циклоспорин в связи с дисфункцией печеночного трансплантата и длительным повышением температуры до 38–39 °С (табл. 2). Три реципиента (1 реципиент 1-й группы и 2 реципиента 2-й группы) длительное время получали кортикостероиды до трансплантации печени. Между первым и вторым обследованием все пациенты получали комбинированный препарат «Кальций D₃-Никомед» (1000 мг карбоната кальция и 400 ЕД витамина D₃). Клиническая характеристика групп обследованных реципиентов, схемы иммуносупрессии и сроки обследования представлены в табл. 1 и 2, а биохимические данные, характеризующие функциональное состояние печеночного трансплантата у реципиентов обеих групп, – в табл. 3 и 4.

Таблица 1

Клинические данные реципиентов 1-й группы

№ реципиента	Пол	Диагноз	Срок после ОТП (мес.)		Возраст (годы)	Схема иммуносупрессии		Доза стероидов (г)	
			1-е обл.	2-е обл.		1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	жен.	1	1	9	37	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,167	2,647
2	жен.	2	1	10	34	FK + Cc	FK	2,025	–
3	жен.	2	1	8	37	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	8,598	11,334
4	жен.	2	1	10	45	FK + Cc	FK	2,380	–
5	муж.	2	1	7	47	FK + Cc	FK + Cc	0,875	–
6	жен.	3	1	12	55	FK + Cc	FK + Cc	0,750	–
7	жен.	3	1	8	57	FK + Cc	FK + Cc + Pz	0,875	1,236
8	жен.	3	1	9	36	FK + Cc + Pz	FK + Pz	1,235	3,155
9	жен.	3	1	18	42	FK + Cc	FK + Cc	0,750	–
10	жен.	3	1	10	54	FK + Cc	FK + Cc	0,825	–
11	жен.	3	1	5	49	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,030	1,510
12	муж.	4	1	15	34	FK + Cc	FK + Cc	0,750	–
13	муж.	5	1	9	18	FK + Cc + Pz	FK	1,250	–

Здесь и далее: FK – такролимус, Cc – селлсепт, Pz – метилпреднизолон; 1 – гепатит токсической этиологии, 2 – вирусные гепатиты, 3 – первичный билиарный цирроз, 4 – болезнь Бадда–Киари, 5 – болезнь Вильсона–Коновалова, 6 – карцинома, 7 – аутоиммунный гепатит, 8 – первичный склерозирующий холангит.

Таблица 2

Клинические данные реципиентов 2-й группы

№ реципиента	Пол	Диагноз	Срок поле ОТП (мес.)		Возраст (годы)	Схема иммуносупрессии		Доза стероидов (г)	
			1-е обл.	2-е обл.		1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	муж.	1	1	9	57	FK + Pz	FK + Pz	1,975	3,663
2	жен.	3	1	13	47	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	0,732	2,982
3	жен.	3	1	5	54	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,150	1,750
4	жен.	3	2	4	44	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	16,098	17,220
5	жен.	3	1	4	47	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,812	2,580
6	муж.	8	1	7	28	FK + Pz	FK + Cc + Pz (CyA)	0,422	1,944
7	жен.	4	1	7	22	FK + Cc + Pz	FK + Pz	3,943	5,885
8	жен.	6	2	14	50	FK	FK	0,750	–
9	жен.	6	2	7	63	FK	FK	0,750	–
10	жен.	7	1	12	22	FK + Cc + Pz	FK + Pz	44,520	50,070
11	жен.	5	1	8	16	FK + Cc + Pz	FK + Pz	0,750	7,264

Таблица 3

Некоторые биохимические показатели функции печени у реципиентов 1-й группы при первом и втором обследовании (индивидуальные данные)

№ реципиента	АЛТ норма (5–40 U/l)		АСТ норма (0–40 U/l)		Билирубин общий норма (5–20 мкмоль/л)		ГГТ норма (11–49 U/l)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	15,5	14,00	9,70	17,90	26,29	6,00	91,70	24,70
2	12,8	11,10	14,00	22,20	15,57	14,53	384,30	39,20
3	83,50	22,00	18,40	16,00	16,65	22,94	92,00	14,70
4	21,30	196,90	26,70	131,30	19,01	19,42	191,90	129,30
5	23,90	13,50	20,10	13,80	16,51	25,09	44,40	8,40
6	12,40	18,00	27,30	20,30	32,10	14,71	31,30	19,50
7	57,50	32,90	45,00	17,40	98,21	14,71	287,30	48,20
8	21,80	39,80	12,00	37,30	15,19	12,70	67,20	32,20
9	19,60	27,20	18,30	30,60	21,82	16,88	167,10	58,20
10	22,50	21,60	24,50	19,90	33,63	21,61	120,00	33,00
11	14,20	11,00	15,60	16,80	7,33	7,17	48,80	22,60
12	16,40	23,10	14,90	19,60	13,95	17,63	95,70	30,10
13	21,90	27,30	23,50	30,70	16,66	24,51	47,00	14,20
среднее	26,40	35,26	20,76	30,29	25,60	16,76	128,36	36,48
± ст. откл.	20,63	49,31	9,15	31,11	23,01	6,03	105,38	31,20

Таблица 4

Некоторые биохимические показатели функции печени у реципиентов 2-й группы при первом и втором обследовании (индивидуальные данные)

№ реципиента	АЛТ норма (5–40 U/l)		АСТ норма (0–40 U/l)		Билирубин общий норма (5–20 мкмоль/л)		ГГТ норма (11–49 U/l)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	15,50	18,60	13,80	31,20	10,84	17,53	59,40	30,50
2	47,10	33,40	19,00	19,70	13,32	7,78	48,00	53,20
3	31,20	54,30	12,90	59,20	30,30	33,24	37,78	168,90
4	65,30	229,00	66,20	266,00	45,01	27,14	112,10	305,00

Окончание таблицы 4

№ реципиента	АЛТ норма (5–40 U/l)		АСТ норма (0–40 U/l)		Билирубин общий норма (5–20 мкмоль/л)		ГГТ норма (11–49 U/l)	
	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.
5	50,30	42,20	47,60	25,20	10,26	12,87	135,10	77,60
6	99,20	332,10	36,90	362,90	8,78	21,38	69,20	121,90
7	22,50	25,20	30,00	25,00	9,85	10,51	40,20	36,00
8	15,50	21,90	28,90	38,10	17,21	5,06	111,90	79,30
9	26,40	29,90	18,30	22,70	25,14	12,90	41,40	9,70
10	107,60	708,00	72,40	406,00	33,35	36,96	138,60	1081,20
11	27,50	128,60	17,30	41,30	16,39	15,98	128,80	27,90
среднее	46,19	147,56	33,02	117,93	20,04	18,30	83,86	181,01
± ст. откл	32,20	211,94	20,83	149,69	11,87	10,34	41,42	310,35

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных денситометрии осевого скелета (табл. 6 и 8) показал, что через 1 месяц после трансплантации печени снижение МПК различной степени выраженности имело место у 16 из 24 реципиентов ОТП (66,7%). При этом остеопороз (Т-критерий $-3,94 \pm 0,87$) в 1-й группе наблюдался у 7 (53,8%), а во 2-й группе (Т-критерий $-3,07 \pm 0,75$) – у 3 реципиентов (27,3%). Остеопения выявлена у 1 реципиента 1-й группы (Т-критерий $-1,70$) и у 5 реципиентов 2-й группы (Т-критерий $-1,57 \pm 0,45$). Нормальные величины МПК отмечены у 5 реципиентов 1-й группы (Т-критерий $-0,72 \pm 0,38$) и у 3 реципиентов 2-й группы (Т-критерий $-0,27 \pm 0,66$) (табл. 6 и 8). Через 1 месяц после ОТП нарушения костного обмена у реципиентов 1-й группы характеризовались достоверным увеличением по сравнению

со здоровыми как маркера резорбции БКЛ ($p = 0,0001$), так и обоих маркеров формирования кости ОК ($p = 0,046$) и АТППК1 ($p = 0,002$). У реципиентов 2-й группы достоверное увеличение маркера резорбции БКЛ ($p = 0,001$) сочеталось с повышением только одного маркера формирования кости АТППК1 ($p = 0,01$), тогда как ОК оказался достоверно ниже ($p = 0,011$) не только значений реципиентов 1-й группы, но и референсных значений (табл. 9). Уровень ПТГ у реципиентов обеих групп в среднем не отличался от величин у здоровых людей, однако у 2 реципиентов 1-й группы и 2 реципиентов 2-й группы ПТГ был умеренно повышен. Гиперпаратиреоз у двух реципиентов сочетался с низкими и у двух других – с нормальными величинами одного из основных регуляторов костного ремоделирования – витамина $D_3(25\text{-OH})$ (табл. 5 и 7).

Таблица 5

Биохимические маркеры процессов ремоделирования кости и их гормональной регуляции в различные сроки после ОТП у реципиентов 1-й группы (индивидуальные данные)

№ реципиента	ПТГ норма (15–65 нг/мл)		Витамин D_3 норма (20–40 нг/мл)		БКЛ норма (0,01–0,5 нг/мл)		ОК норма (11–43 нг/мл)		АТППК1* (нг/мл)	
	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.	1-е обсл.	2-е обсл.
1	19,12	46,51	13,56	25,03	1,340	0,397	24,93	37,76	277,60	147,50
2	42,09	95,48	29,60	27,30	1,400	0,646	102,20	59,86	309,70	235,90
3	37,82	45,62	11,91	23,49	0,628	0,070	11,91	10,95	29,13	24,21
4	36,97	46,97	32,37	16,61	1,490	0,827	34,04	72,31	681,30	286,50
5	29,57	38,52	33,40	21,97	0,848	0,304	64,30	35,32	151,80	57,40
6	24,04	31,58	20,69	20,52	1,170	0,962	76,79	60,26	245,00	98,67
7	64,09	47,74	21,40	26,70	1,800	0,204	40,21	16,93	224,60	17,21
8	119,20	100,30	20,64	16,47	1,580	0,818	48,33	70,13	81,47	262,80
9	36,88	49,86	19,26	32,20	0,430	0,197	70,64	13,04	нет	21,37
10	76,97	232,00	13,52	12,14	1,570	1,120	249,90	91,24	519,50	217,10
11	20,24	76,40	37,43	20,75	0,432	0,082	30,44	29,42	177,60	43,57
12	27,57	77,57	23,90	21,60	0,763	0,605	36,84	31,74	152,30	100,40
13	47,10	133,90	17,26	17,87	0,864	1,900	60,28	245,50	249,00	739,00

* Здесь и далее: величины нормальных значений АТППК1 у женщин: 15–73 нг/мл; у мужчин в возрасте 19–30 лет: 22–120 нг/мл; у мужчин старше 30 лет: 14–85 нг/мл.

Таблица 6

**Минеральная плотность кости и % изменения МПК по сравнению с 1-м обследованием
в различные сроки после ОТП у реципиентов 1-й группы**

№ реципиента	1-е обследование			2-е обследование			
	МПК г/см ²	Т-критерий	Характеристика МПК	МПК г/см ²	Т-критерий	% изменения МПК	Характеристика BMD
1	1,171	-0,20	норма	1,246	0,40	+6,40	норма
2	1,078	-1,00	норма	1,231	0,30	+14,19	норма
3	0,851	-2,90	остеопороз	0,914	-2,40	+7,40	остеопения
4	0,831	-3,10	остеопороз	0,936	-2,20	+12,64	остеопения
5	1,040	-1,70	остеопения	1,085	-1,30	+4,33	остеопения
6	0,771	-3,60	остеопороз	0,849	-2,90	+10,12	остеопороз
7	0,653	-4,60	остеопороз	0,894	-2,50	+36,91	остеопения
8	1,150	-0,40	норма	1,236	0,30	+7,48	норма
9	1,082	-1,00	норма	1,291	0,80	+19,32	норма
10	0,597	-5,00	остеопороз	0,795	-3,40	+33,17	остеопороз
11	0,612	-4,90	остеопороз	0,654	-4,60	+6,86	остеопороз
12	1,125	-1,00	норма	1,187	-0,40	+5,51	норма
13	0,822	-3,50	остеопороз	0,978	-2,20	+18,98	остеопения

Таблица 7

**Биохимические маркеры процессов ремоделирования кости и их гормональной регуляции
в различные сроки после ОТП у реципиентов 2-й группы (индивидуальные данные)**

№ реципиента	ПТГ норма (15–65 пг/мл)		Витамин D ₃ норма (20–40 нг/мл)		БКЛ норма (0,01–0,5 нг/мл)		ОК норма (11–43 нг/мл)		АТППК1 (нг/мл)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	36,65	43,97	10,80	23,57	0,800	0,444	12,32	26,57	92,14	55,34
2	71,38	46,78	14,49	25,79	0,753	0,081	28,60	18,10	137,40	23,16
3	45,23	30,25	33,59	9,90	0,451	0,988	14,84	9,90	72,10	163,60
4	10,71	34,98	45,98	19,55	0,508	0,296	13,55	16,39	95,96	76,46
5	27,40	34,78	34,11	19,99	0,585	0,554	10,09	6,99	31,48	12,93
6	81,61	67,62	30,35	24,10	0,384	0,628	9,79	46,86	78,89	183,20
7	17,59	55,98	16,47	36,95	0,918	1,120	13,44	27,70	83,64	165,10
8	35,53	48,87	22,11	16,28	0,873	0,497	46,81	25,26	130,00	50,82
9	44,81	34,76	27,16	11,53	0,957	1,550	16,49	47,85	302,30	258,20
10	62,66	89,80	24,80	19,19	1,520	0,657	9,74	48,78	33,57	122,70
11	15,87	60,16	28,70	11,27	1,480	1,050	18,00	8,27	169,20	35,05

Таблица 8

**Минеральная плотность кости и % изменения МПК по сравнению с 1-м обследованием
в различные сроки после ОТП у реципиентов 2-й группы**

№ реципиента	1-е обследование			2-е обследование			
	МПК г/см ²	Т-критерий	Характеристика МПК	МПК г/см ²	Т-критерий	% изменения МПК	Характеристика BMD
1	1,163	-0,60	норма	1,139	-0,80	-2,06	норма
2	1,002	-1,60	остеопения	0,957	-2,00	-4,49	остеопения
3	0,737	-3,90	остеопороз	0,734	-3,90	-0,41	остеопороз
4	1,013	-1,60	остеопения	0,987	-1,80	-2,57	остеопения
5	0,888	-2,60	остеопороз	0,840	-3,00	-5,41	остеопороз

Окончание таблицы 8

№ реципиента	1-е обследование			2-е обследование			
	МПК г/см ²	Т-критерий	Характеристика МПК	МПК г/см ²	Т-критерий	% изменения МПК	Характеристика BMD
6	0,989	-2,10	остеопения	0,957	-2,40	-3,20	остеопороз
7	1,083	-1,00	остеопения	1,067	-1,10	-1,48	остеопения
8	1,257	0,50	норма	1,183	-0,10	-5,89	норма
9	0,927	-2,30	остеопения	0,894	-2,50	-3,56	остеопороз
10	0,808	-3,30	остеопороз	0,783	-3,50	-3,19	остеопороз
11	1,115	-0,70	норма	1,064	-1,10	-4,57	остеопения

Таблица 9

Биохимические маркеры процессов ремоделирования костной ткани и гормональной регуляции у реципиентов 1-й и 2-й групп при 1-м и 2-м обследованиях (М ± δ)

№ групп	№ обследования	ПТГ	Витамин D ₃	БКЛ	ОК	АТППК1
1-я	1	44,7 ± 27,9	22,7 ± 8,2	1,10 ± 0,46 ⁺	65,4 ± 60,6 ^{**}	258 ± 182 ^{**}
	2	78,6 ± 54,8 ^{*+}	21,7 ± 5,3 ⁺	0,62 ± 0,51 ^{*+}	59,5 ± 61,2	173 ± 195 ⁺
2-я	1	40,8 ± 23,2	26,2 ± 10,1	0,84 ± 0,38 ⁺	17,6 ± 11,1 ⁺	111 ± 76 ⁺
	2	49,8 ± 17,8	19,8 ± 7,8 ⁺	0,71 ± 0,42 ⁺	25,7 ± 15,9	104 ± 79 ⁺

* – различие достоверно по сравнению с 1-м обследованием; ** – различие достоверно по сравнению со 2-й группой;

+ – различие достоверно по сравнению со здоровыми.

В обеих группах выраженность костных потерь через 1 месяц после ОТП (табл. 6 и 8) не зависела ни от уровня ПТГ (при высоких значениях ПТГ наблюдались и нормальные значения МПК), ни от выраженности изменений биохимических маркеров ремоделирования костной ткани (табл. 5 и 7). Между величинами минеральной плотности кости, биохимическими маркерами ремоделирования костной ткани и маркерами гормональной регуляции костного обмена ни в 1-й, ни во 2-й группе при обследовании через 1 месяц после ОТП каких-либо достоверных корреляций не выявлено.

При повторном исследовании у реципиентов 1-й группы МПК увеличилась в среднем на 14,1 ± 10,5% (от +4,33 до +36,9%) (табл. 6). При этом только у 3 реципиентов (23,1%) снижение МПК характеризовалось как остеопороз (Т-критерий -3,63 ± 0,87) и у 4 – как остеопения (Т-критерий -2,12 ± 0,47). Нормальные значения МПК сохранялись у 5 реципиентов (Т-критерий 0,28 ± 0,43) (табл. 6). Прирост МПК ассоциировался с достоверным (p = 0,02) снижением БКЛ на 43,0%, однако в среднем БКЛ, как и маркеры формирования ОК и АТППК1, оставались выше нормы (табл. 9). Если маркер резорбции БКЛ снижался у 12 из 13 реципиентов, то изменения индивидуальных значений маркеров формирования ОК и АТППК1 различались как по направленности, так и по степени выраженности (табл. 5). Уровень ПТГ по сравнению с первым обследованием повысился на 93,5% (p = 0,062) и в среднем был достовер-

но выше, а уровень витамина D₃(25-ОН) достоверно ниже значений у здоровых (табл. 9). Гиперпаратиреоз и снижение витамина D₃(25-ОН) выявлялось у 50% реципиентов (табл. 5). У реципиентов 2-й группы при повторном обследовании МПК снизилась в среднем на 2,51 ± 2,56% (от -0,41 до -5,89%) (табл. 8). При этом остеопороз (Т-критерий -3,02 ± 0,61) выявлялся уже у 5 реципиентов (45,5%), а количество реципиентов с нормальной МПК (Т-критерий -0,45 ± 0,49) снизилось с 27,3 до 18,2% (табл. 8). Снижение МПК сочеталось с разнонаправленными изменениями как маркеров формирования и резорбции кости, так и регулирующих их гормонов (табл. 7 и 9). В среднем величины БКЛ и АТППК1 оставались достоверно и в той же степени, что и при первом обследовании, повышенными. Уровень ОК увеличился на 63,1% и в среднем оказался в пределах нормальных значений. Однако у 5 из 11 реципиентов (45,6%) ОК оставался сниженным. Уровень ПТГ находился в среднем в пределах нормальных величин, в то время как уровень витамина D₃(25-ОН) был достоверно ниже (p = 0,054) (табл. 9).

При втором обследовании в 1-й группе выявлены отрицательные корреляции между витамином D₃(25-ОН) и ПТГ (r = -0,601; p = 0,03) и витамином D₃(25-ОН) и БКЛ (r = -0,601; p = 0,03), а также положительная корреляция между ПТГ и БКЛ (r = 0,572; p = 0,041). Отмечена тесная связь между маркерами формирования ОК и АТППК1 (r = 0,97; p = 0,0001) и

маркером формирования ОК и маркером резорбции БКЛ ($r = 0,931$; $p = 0,0001$). У реципиентов 2-й группы выявлены положительные корреляции между ОК и АТППК1 ($r = 0,67$; $p = 0,024$) и между АТППК1 и БКЛ ($r = 0,718$; $p = 0,013$), а также между ПТГ и кумулятивной дозой метилпреднизолона ($r = 0,684$; $p = 0,042$). Каких-либо корреляций МПК с биохимическими маркерами ремоделирования костной ткани и регулирующими их гормонами у реципиентов как 1-й, так и 2-й группы не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При повторном денситометрическом обследовании, выполненном через 4–18 месяцев после трансплантации печени, у 13 реципиентов выявлена положительная динамика изменения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (область L2–L4), тогда как у 11 реципиентов наблюдалось дальнейшее ее снижение. В литературе нам удалось найти только две работы, в которых также описаны группы реципиентов с различной динамикой изменения МПК после ОТП [8, 11]. Так, Floreani et al. (2001) наблюдали повышение МПК на 7–61% через 24 месяца после ОТП только у 6 из 23 реципиентов по сравнению с ее значениями, полученными через 3 месяца после ОТП, в то время как у остальных реципиентов МПК либо существенно не менялась, либо снижалась [8]. В большом проспективном исследовании Guichelaar et al. (2006) показали, что через 4 месяца после пересадки печени МПК повышалась на 1–5% по сравнению с исходными значениями только у 32 из 360 реципиентов (13,2%), у 8 реципиентов (4,6%) она оставалась стабильной, и у подавляющего большинства наблюдалось дальнейшее снижение МПК [11]. Однако причины различной динамики МПК у реципиентов ОТП авторы этих работ, к сожалению, не рассматривают.

Анализ возможных факторов риска костных потерь свидетельствует о том, что в настоящем исследовании обе группы реципиентов ОТП существенно не различались по половому и возрастному составу, по этиологии основного заболевания печени, по срокам повторного обследования, а также по степени снижения минеральной плотности кости при первом обследовании. Однако 9 реципиентов 2-й группы на протяжении всего срока, предшествующего второму обследованию, принимали глюкокортикоиды, и кумулятивные дозы метилпреднизолона ($10,4 \pm 15,6$ г) к моменту повторного измерения МПК во 2-й группе существенно отличались от таковых в 1-й группе ($4,0 \pm 4,2$ г). Известно, что глюкокортикоиды, подавляя костное формирование и активизируя костную резорбцию, играют существенную роль в снижении минеральной плотности кости [9,

11, 16, 18]. Вместе с тем каких-либо достоверных корреляций между выраженностью костных потерь (МПК) и кумулятивными дозами метилпреднизолона в настоящей работе выявить не удалось. Обращает на себя внимание, однако, тот факт, что у 6 реципиентов 2-й группы при повторном обследовании наблюдалась печеночно-клеточная недостаточность (повышение АЛТ, АСТ и ГГТ на 219, 257 и 116% соответственно) (табл. 4), потребовавшая введения в схему иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидов или увеличения их дозы. Следовательно, не только массивная глюкокортикоидная терапия, но и нестабильная функция трансплантата могли явиться основными причинами увеличения костных потерь у реципиентов 2-й группы.

В обеих группах реципиентов ОТП особенности динамики минеральной плотности костной ткани ассоциировались с некоторыми особенностями нарушения костного метаболизма. Полученные нами данные показали, что через 1 месяц после ОТП практически у всех обследуемых реципиентов наблюдалось значительное усиление костной резорбции (увеличение БКЛ приблизительно в 3,5 раза). У 7 из 13 реципиентов 1-й группы повышение БКЛ сочеталось с повышением и двух маркеров формирования (ОК и АТППК1), что указывало на однонаправленное усиление процессов ремоделирования кости и позволяло говорить об ускорении костного обмена. У остальных 6 реципиентов 1-й группы и у всех реципиентов 2-й группы имело место изолированное увеличение маркера резорбции БКЛ, которое у реципиентов 1-й группы сочеталось с нормальными, а у реципиентов 2-й группы – либо с нормальными, либо даже со сниженными величинами маркера формирования ОК. Таким образом, через 1 месяц после ОТП у половины реципиентов 1-й группы и у всех реципиентов 2-й группы наблюдалось подавление процесса формирования кости и разобщение процессов ремоделирования костной ткани. Резкое подавление процесса формирования кости (снижение ОК) на фоне ускоренного процесса костной резорбции явилось, по-видимому, предпосылкой дальнейшего снижения костной массы у реципиентов 2-й группы. Однако механизмы грубых нарушений процессов костного метаболизма, имеющих место через 1 месяц после ОТП, остались неустановленными и нуждаются в дальнейшем исследовании. Снижение ОК, выявляемое у реципиентов через 1 месяц после пересадки печени, могло быть отражением грубого подавления этого маркера формирования у пациентов с циррозом печени в период, предшествующий операции, однако механизмы такого подавления также не установлены [3].

Уменьшение костных потерь, отмеченное при повторном обследовании у реципиентов 1-й группы, ассоциировалось с замедлением процесса костной

резорбции (превышение БКЛ уровня нормы снизилось с 266 до 106%, $p = 0,001$), которое сочеталось лишь с незначительным замедлением ускоренного процесса костного формирования (превышение ОК уровня нормы снизилось со 133 до 112%). При этом у 6 реципиентов 1-й группы наблюдалась нормализация процессов костного ремоделирования. Кроме того, в 1-й группе выявились увеличение частоты гиперпаратиреоза, обусловленного, по-видимому, некоторым дефицитом витамина $D_3(25\text{-ОН})$, а также отсутствующие при первом обследовании закономерные взаимосвязи между биохимическими маркерами ремоделирования костной ткани и обоими регулирующими костный обмен гормонами. Таким образом, уменьшение костных потерь у половины реципиентов 1-й группы имело место на фоне нормализации костного обмена, а у другой половины – на фоне замедления ускоренного костного обмена. При этом степень усиления обоих процессов ремоделирования кости оказалась приблизительно одинаковой и, по-видимому, в значительной мере зависела от степени повышения ПТГ (отрицательная корреляция между БКЛ и ПТГ). У реципиентов 2-й группы увеличение костных потерь в осевом скелете наблюдалось, как и при первом обследовании, на фоне разобщения процессов костного ремоделирования, при котором ускорение процесса резорбции кости ассоциировалось с подавлением в той или иной степени процесса формирования (у 5 из 11 реципиентов значения ОК оставались ниже нормальных величин и у 6 были нормальными). Причиной разобщения процессов костного ремоделирования у реципиентов 2-й группы, являются, по-видимому, более массивные кумулятивные дозы метилпреднизолона (см. выше). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования авторов, отмечающих увеличение костных потерь на фоне разобщения процессов костного ремоделирования [2, 5] и их уменьшение на фоне не только нормализации костного обмена [5], но и ускоренного костного обмена, обусловленного повышенной секрецией ПТГ [1]. Вместе с тем, по данным других авторов, уменьшение костных потерь ассоциировалось только с увеличением маркеров формирования при стабильных значениях маркера резорбции кости [10, 14, 18]. Таким образом, в литературе отсутствует единое мнение о характере и механизмах нарушений биохимических маркеров костного обмена, а также об их динамике, определяющей изменение МПК в первые годы после ОТП. В этой связи представляется целесообразным в раннем периоде (через 1 месяц) после ОТП использовать индивидуальный подход в решении выбора препаратов, воздействующих на процессы ремоделирования костной ткани, на основе анализа данных определения маркеров костного обмена и их гормональной регуляции.

ВЫВОДЫ

1. Через 1 месяц после ОТП повышение маркера резорбции кости БКЛ отмечено у абсолютного большинства реципиентов, в то время как повышение маркера формирования кости ОК – только у 7 из 24 реципиентов.
2. Увеличение минеральной плотности кости через 5–18 месяцев после первого обследования наблюдалось у реципиентов с удовлетворительной функцией трансплантированной печени на фоне либо нормализации (у 6 реципиентов), либо замедления (у 7 реципиентов) костного обмена, при котором степень ускорения процесса формирования (степень повышения маркера формирования кости ОК) становится более адекватной степени ускорения процесса костной резорбции (степени повышения маркера резорбции БКЛ). Степень ускорения процессов костного ремоделирования у пациентов этой группы связана со степенью снижения витамина $D_3(ОН\text{-}D_3)$ и выраженностью гиперпаратиреоза.
3. Снижение минеральной плотности кости через 4–14 месяцев после первого обследования наблюдалось у реципиентов с нестабильной функцией трансплантата или возвратом основного заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и ассоциировалось с подавлением процесса формирования кости на фоне ускоренного процесса костной резорбции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Atamaz F., Hepculer S., Akuldiz 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.
2. *Bjoro K., Brandsaeter B., Wiencke K. et al.* Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 38. P. 320–327.
3. *Collier J.* Bone disorders in chronic liver disease // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. P. 1271–1278.
4. *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.
5. *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.
6. *Compston J.E.* Osteoporosis after liver transplantation // *Liver. Transpl.* 2003. Vol. 9. P. 321–330.
7. *Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J., Curry M.P., Hegarty J.E.* Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease // *Calcif. Tissue. Intern.* 1999. Vol. 64. P. 295–300.

8. *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.
9. *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.
10. *Guichelaar M.M.J., Malinchoc M., Sibonga J. et al.* Immunosuppression and other posttransplant effects of bone metabolism // *Liver. Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 638–647.
11. *Guichelaar M.M.J., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E. et al.* Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // *Liver Transplantation.* 2006. Vol. 12. P. 1390–1402.
12. *Hamburg S.M., Piers D.A., van den Berg A.P. et al.* Bone mineral density in long term after liver transplantation // *Osteoporos. Int.* 2000. Vol. 11. P. 600–606.
13. *de Kroon L., Drent G., van den Berg A.P., Haagsma E.B.* Current health status of patients who have survived for more 15 years after liver transplantation // *The Netherlands Journal of Medicine.* 2007. Vol. 65. P. 252–258.
14. *McDonald J.A., Dunstan C.R., Dilworth P., Sherbon K. et al.* Bone loss after liver transplantation // *Hepatology.* 1991. Vol. 14. P. 50–55.
15. *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.
16. *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.
17. *Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G., Achemlal L. et al.* Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // *J. Bone. Miner. Metab.* 2008. Vol. 26. P. 379–384.
18. *Vedi S., Greer S., Skingle S.J., Garrahan N.J. et al.* Mechanism of bone loss after liver transplantation: a histomorphometric analysis // *J. Bone. Miner. Res.* 1999. Vol. 14. P. 281–287.