

Эти результаты дополнительно свидетельствуют о том, что наиболее стабильные изменения ПОЛ у больных с РИВДП относительно таковых у здоровых лиц выявляются при использовании в качестве биоматериала плазмы крови, альтернативой ей может быть слюна. Применение исследователями различных биологических материалов (плазмы либо эритроцитов) для оценки интенсивности липопероксидации делает результаты малосопоставимыми, так как содержание различных продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах может изменяться в различной степени, причем эти изменения не всегда являются однонаправленными.

**Выводы.** 1. У пациентов с часто РИВДП в стадии ремиссии заболевания уровень первичных и вторичных продуктов пероксидации нейтральных липидов (ДК и СТ) в плазме крови ниже, а конечных продуктов (ОШ) пероксидации нейтральных липидов, ДК, СТ и ОШ фосфолипидов выше, чем у здоровых лиц.

2. Уровень липопероксидации в плазме, эритроцитах и слюне у здоровых лиц сопоставим. У больных рецидивирующим риносинуситом и фарингитом параметры ПОЛ в слюне соответствуют таковым в плазме, тогда как у пациентов с ларингитом содержание в слюне вторичных продуктов окисления нейтральных липидов (СТ в гептановой фазе) значимо выше, чем в плазме.

3. У больных с РИВДП выявлены различия между плазмой и эритроцитами по интенсивности липопероксидации,

причем характер и направление изменений интермедиатов ПОЛ различаются в зависимости от локализации воспалительного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анюшина М. Ю., Перехрестенко Т. П. // Укр. мед. журн. – 2006. – Т. 56, № 6. – С. 78–82.
2. Волчегорский И. А., Налимов А. Г. // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–130.
3. Денисов А. Слюнные железы. Слюна. – М., 2003.
4. Кабанова А. А. // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 164–168.
5. Конопля А. И., Будяков С. В., Конопля Н. А. // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2009. – № 1. – С. 73–80.
6. Краснова Е. Е., Акайзин Э. С. // Клин. лаб. диагн. – 2005. – № 8. – С. 38–40.
7. Мохсен Я. С., Беляев А. Н., Байтяков В. В. // Озон-активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине. – 2009. – « 1 (3). – С. 147–148.
8. Нагоев Б. С., Нагоев М. К. // Вест. оториноларингол. – 2008. – № 5. – С. 36–40.
9. Новикова И. А., Ярец Ю. И. // Весці НАН РБ. Сер. мед. навук. – 2010. – № 3. – С. 70–74.
10. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л. А. Даниловой. – СПб., 2003.
11. Терехова Т. Н. // Соврем. стоматол. – 2005. – № 1. – С. 14–18.

Поступила 22.04.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-089.843:616.71-018.4-008.9-074

И. П. Ермакова, В. П. Бузулина, И. А. Пронченко, Н. П. Шмерко

## ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

ФГУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова Минздравсоцразвития России, Москва

*Обследованы 45 реципиентов (30 женщин и 15 мужчин) после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в динамике трижды. По результатам значений T-критерия минеральной плотности кости (МПК) в области поясничных позвонков L<sub>II</sub>–L<sub>IV</sub> сформированы 3 группы. МПК группы А расценивали как остеопороз, группы Б – как остеопению и группы В – как физиологическую норму. В ранние (1–4 мес) сроки после ОТП грубые нарушения костного метаболизма выявлены у всех реципиентов независимо от степени потери костной массы. В отдаленные (до 32 мес) сроки после ОТП костные потери уменьшались, что сопровождалось полной нормализацией костного метаболизма у 37% реципиентов с остеопорозом, 82% – с остеопенией и 91% – с нормальной МПК.*

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости, остеопороз, костный метаболизм, трансплантация печени

*I.P. Yermakova, V.P. Buzulina, I.A. Pronchenko, N.P. Shmerko*

### THE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF REMODELLING OF BONE TISSUE AFTER LIVER TRANSPLANTATION

*The sample of 45 recipients (30 females and 15 males) after orthotopic transplantation of liver was examined thrice in dynamics. Three groups were formed according the resulted values of T-criterion of bone mineral density in the area of lumbar vertebrae. The bone mineral density of group A was considered as osteoporosis, of group B as osteopenia and of group C as physiologic norm. In early period (1-4 months) after orthotopic transplantation of liver gross disorders of bone metabolism were established in all recipients independently of the degree of bone mass loss. In distant period (up to 32 months) after orthotopic transplantation of liver the bone losses decreased entailing full normalization of bone metabolism in 37% of recipients with osteoporosis, 82% with osteopenia and 91% with normal bone mineral density.*

**Key words:** bone mineral density, osteoporosis, bone metabolism, transplantation of liver

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) – одно из серьезных осложнений хронических заболеваний печени [4, 6, 9, 10, 12]. После успешной трансплантации печени костные потери, как правило, уменьшаются, и через 12–36 мес

МПК или нормализуется, или остается умеренно сниженной [5, 9, 11]. Увеличение МПК в области поясничных позвонков наблюдается на фоне либо повышения маркеров резорбции и формирования кости [3, 7], либо их постепенного снижения

Демографическая и клиническая характеристика групп в разные периоды после пересадки печени ( $\bar{X} \pm SD$ )

Группа	Обследование (число наблюдений)	Срок обследования, мес	Возраст, годы	Пол (женщины/мужчины)	T-критерий ( $L_{II}-L_{IV}$ )
А	Первое ( $n = 12$ )	1,50 $\pm$ 1,0	42,4 $\pm$ 15,0	8/4	-3,47 $\pm$ 0,92
	Второе ( $n = 14$ )	10,9 $\pm$ 2,2	41,6 $\pm$ 14,3	8/6	-2,62 $\pm$ 0,74*
	Третье ( $n = 11$ )	23,1 $\pm$ 5,0	44,4 $\pm$ 14,6	7/4	-2,52 $\pm$ 0,89*
Б	Первое ( $n = 14$ )	1,9 $\pm$ 1,7	42,2 $\pm$ 12,7	11/3	-1,69 $\pm$ 0,66
	Второе ( $n = 18$ )	11,5 $\pm$ 3,3	45,2 $\pm$ 12,5	13/5	-1,42 $\pm$ 0,42
	Третье ( $n = 11$ )	26,0 $\pm$ 5,5	48,9 $\pm$ 11,7	7/4	-0,88 $\pm$ 0,81*
В	Первое ( $n = 9$ )	1,89 $\pm$ 1,6	38,6 $\pm$ 6,9	7/2	-0,40 $\pm$ 0,61
	Второе ( $n = 13$ )	12,5 $\pm$ 3,4	42,5 $\pm$ 8,2	9/4	-0,03 $\pm$ 0,65
	Третье ( $n = 12$ )	25,6 $\pm$ 3,7	43,0 $\pm$ 8,4	9/3	0,17 $\pm$ 0,75

Примечание. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями при первом обследовании.

вплоть до нормальных величин [5]. Противоречивость этих данных может объясняться как различиями базальных сроков обследования пациентов [4, 8], так и разной выраженностью костных потерь у реципиентов анализируемых групп [7–9, 11]. Анализа динамики биохимических маркеров костного обмена у реципиентов с разной выраженностью костных потерь после пересадки печени в литературе мы не встретили.

Цель настоящей работы – оценить динамику изменений биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани после пересадки печени у реципиентов с потерями костной массы разной степени выраженности.

**Материалы и методы.** Обследованы 45 реципиентов (30 женщин и 15 мужчин) в сроки от 1 до 32 мес после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в динамике трижды. Первое обследование выполнено в стационарных условиях на фоне удовлетворительной функции трансплантата и стабилизации клинико-лабораторных показателей цитолиза и холестаза. Последующие обследования проведены у всех реципиентов в амбулаторном режиме через 8–18 мес (второе обследование) и 20–32 мес (третье обследование) после ОТП. У всех реципиентов измеряли МПК в области поясничных позвонков ( $L_{II}-L_{IV}$ ) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде T-критерия – кратности стандартных отклонений здоровых (SD) от пика костной массы. По результатам значений T-критерия МПК при первом обследовании были сформированы 3 группы (А, Б и В). Группу А составили реципиенты со значениями T-критерия МПК  $-2,5$  и ниже, группу Б – реципиенты со значениями T-критерия между  $-2,5$  и  $-1,0$  включительно, группу В – реципиенты со значениями T-критерия более  $-1,0$ , что в соответствии с рекомендациями ВОЗ расценивали соответственно как остеопороз, остеопению и физиологическую норму. Клиническая характеристика групп обследованных реципиентов, сроки обследования и значения T-критерия МПК представлены в табл. 1. Данные об этиологии заболеваний, схемах иммуносупрессии и суммарной дозе глюкокортикоидов представлены в ранее опубликованных работах [1, 2].

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации маркеров формирования, характеризующих функцию остеобластов: остеокальцина (ОК) и аминотерминального пропептида проколлагена типа 1 (АТППК1), и маркеров резорбции кости, характеризующих функцию и активацию остеокластов:  $\beta$ -изомеров С-телопептида коллагена типа 1, или так

называемых  $\beta$ -кросслапов (БКЛ) и костную фракцию (5б) тар-трагрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ5б). Показатели ОК (норма 11–43 нг/мл), АТППК1 (норма у женщин 15–73 нг/мл, у мужчин в возрасте 19–30 лет 22–120 нг/мл, у мужчин в возрасте более 30 лет 14–85 нг/мл) и БКЛ (норма 0,01–0,5 нг/мл) определяли иммунохимическими методами на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche (Германия), а ТРКФ5б (норма 1,63–4,82 Ед/л) – иммуноферментным методом набором фирмы IDS Ltd (Великобритания) на анализаторе “Пикон” (Россия).

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

**Результаты и обсуждение.** При первом обследовании реципиентов группы А (табл. 2) отмечено в среднем достоверное повышение концентрации только маркера резорбции БКЛ ( $p = 0,0001$ ) и маркера формирования АТППК1 ( $p = 0,004$ ). При этом у 10 из 12 реципиентов показатели БКЛ и АТППК1 были повышены в значительной и у 2 – в умеренной степени. Изменения уровня ОК имели разнонаправленный характер: у 8 реципиентов он был повышен в 2–9 раз, а у 4 был в 2 раза ниже нормальных показателей. Увеличение содержания ОК, как правило, сочеталось с высокими значениями не только БКЛ, но и ТРКФ5б, однако прямые корреляции получены только между показателями ОК и ТРКФ5б ( $r = 0,672$ ;  $p = 0,017$ ). Следовательно, в ранние сроки после ОТП у 67% реципиентов группы А наблюдалось одностороннее и значительное повышение концентрации костных маркеров, свидетельствующее о выраженном ускорении костного обмена, у 33% – сочетание ускоренной резорбции со снижением формирования кости, указывающее на разобщение процессов ремоделирования костной ткани. При втором обследовании реципиентов группы А отмечено достоверное повышение МПК в среднем на 32,4% ( $p = 0,02$ ; см. табл. 1) и уменьшение числа больных с остеопорозом (до 62%). Уменьшение костных потерь ассоциировалось со снижением показателей БКЛ ( $p = 0,02$ ), которые вместе с тем оставались достоверно выше таковых у здоровых. При третьем обследовании дальнейшего значимого прироста МПК не отмечено (см. табл. 1). Вместе с тем количество пациентов с остеопорозом уменьшилось до 45%. У 45% реципиентов выявлялась остеопения, и у 1 реципиента МПК оказалась в пределах нормы (ее прирост составил 16%). Средние показатели биохимических маркеров ремоделирования кости не отличались от зарегистрированных при втором обследовании. Умеренное повышение концентрации маркеров резорбции и формирования кости имело место у 5 (45%) из 11 реципиентов, увеличение только количества маркеров резорбции при нормальных показателях ОК и АТППК1 – у 2 (18%) реципиентов, и у 4 (37%) все показатели находились в пределах нормы. При втором и третьем обследованиях у реципиентов группы А наблюдалась аналогичная тесная взаимосвязь между всеми маркерами ремоделирования кости: БКЛ и ТРКФ5б ( $r = 0,905$ ;  $p = 0,0001$ ), ОК и АТППК1 ( $r = 0,811$ ;  $p = 0,002$ ), БКЛ и ОК ( $r = 0,657$ ;  $p = 0,028$ ), БКЛ и АТППК1 ( $r =$

Для корреспонденции:

Ермакова Инна Петровна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб.-диагн. отд-ния

Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1

Телефон: 8-499-190-24-30

E-mail: lab\_transpl\_nii@mail.ru

**Динамика изменений биохимических маркеров ремоделирования кости у реципиентов после пересадки печени при разных потерях костной массы ( $\bar{X} \pm S$ )**

Группа	Обследование	ОК, нг/мл	АТППК1, нг/мл	БКЛ, нг/мл	ТРКФ5б, Ед/л
А	Первое	61,6 ± 65,3	281 ± 189 <sup>□</sup>	1,21 ± 0,46 <sup>□</sup>	3,6 ± 1,4
	Второе	58,4 ± 59,2	182 ± 195	0,73 ± 0,54 <sup>□*</sup>	3,3 ± 1,6
	Третье	39,0 ± 23,1	99 ± 57*§	0,67 ± 0,40 <sup>□*</sup>	3,6 ± 1,4*§
Б	Первое	40,5 ± 44,6	118 ± 62	0,81 ± 0,26 <sup>□</sup>	2,9 ± 1,3
	Второе	30,2 ± 17,0	72 ± 54*	0,49 ± 0,32 <sup>□*</sup>	2,8 ± 1,0
	Третье	26,7 ± 10,3	59 ± 35*	0,42 ± 0,24*	2,5 ± 0,8
В	Первое	53,8 ± 25,4 <sup>□</sup>	180 ± 91 <sup>□</sup>	1,02 ± 0,47 <sup>□</sup>	3,6 ± 0,7
	Второе	42,9 ± 18,3 <sup>□</sup>	122 ± 68	0,52 ± 0,38*	3,2 ± 1,5
	Третье	29,1 ± 15,5*+	52 ± 15*+	0,43 ± 0,24*	2,4 ± 0,8*

Примечание. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): □ – с показателями у здоровых; \* – с показателями при первом обследовании; + – с показателями при втором исследовании; ° – с показателями в группе Б за тот же период; § – с показателями в группе В за тот же период.

0,696;  $p = 0,017$ ), ТРКФ5б и ОК ( $r = 0,808$ ;  $p = 0,003$ ) и ТРКФ5б и АТППК1 ( $r = 0,787$ ;  $p = 0,004$ ).

Менее выраженные потери костной массы у реципиентов группы Б при первом обследовании (см. табл. 1) ассоциировались с достоверно более низкими, чем у реципиентов группы А, показателями БКЛ ( $p = 0,016$ ) и АТППК1 ( $p = 0,013$ ). Вместе с тем в среднем показатели БКЛ оставались достоверно выше, чем у здоровых лиц ( $p = 0,0001$ ). Показатели БКЛ были повышенными у 11 (79%) из 14 реципиентов, ОК – только у 4 (28%). У остальных реципиентов значения ОК были ниже или соответствовали нижней границе нормы. Высокие показатели ОК сочетались с повышенными, низкие – с нормальными или умеренно сниженными показателями АТППК1, и между ОК и АТППК1 получена положительная корреляция ( $r = 0,597$ ;  $p = 0,031$ ). Следовательно, в ранние сроки после ОТП у 10 (71%) из 14 реципиентов с остеопенией наблюдалось разобщение процессов ремоделирования костной ткани и только у 4 (29%) – ускорение костного обмена. При этом активация функций и остеокластов, и остеобластов у реципиентов с остеопенией была выражена в меньшей степени, чем у реципиентов с остеопорозом. При втором и третьем обследованиях, как и у реципиентов группы А, наблюдалось увеличение МПК. Так, при третьем обследовании МПК повысилась на 52% и достоверно ( $p = 0,015$ ) отличалась от таковой при первом обследовании. При этом у 6 (54,5%) из 11 реципиентов величины МПК соответствовали значениям у здоровых людей. Показатель резорбции кости БКЛ оказался повышенным только у 2 реципиентов (в сочетании с повышенным АТППК1, и у 9 (82%) реципиентов все биохимические маркеры находились в пределах нормы, что указывало на нормализацию костного обмена. Между биохимическими маркерами процессов костного ремоделирования выявлены положительные корреляции: между БКЛ и ТРКФ5б ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,021$ ), БКЛ и ОС ( $r = 0,738$ ;  $p = 0,009$ ), БКЛ и АТППК1 ( $r = 0,723$ ;  $p = 0,028$ ) и ОК и АТППК1 ( $r = 0,933$ ;  $p = 0,0001$ ).

У реципиентов с нормальной МПК (группа В) в первые месяцы после ОТП наблюдалось выраженное в той же степени, что и у реципиентов групп А и Б, повышение концентрации БКЛ ( $p = 0,003$ ), а также достоверное увеличение ОК ( $p = 0,024$ ) и АТППК1 ( $p = 0,048$ ; см. табл. 2). Повышение показателей БКЛ имело место у 6 (75%) реципиентов; при этом у всех 6 оно сочеталось с повышением показателей АТППК1 и у 3 ОК. Таким образом, у 75% реципиентов группы В при первом обследовании отмечено усиление костного обмена. У 2 реципиентов нормальные показатели БКЛ сочетались с высокими значениями ОК, что указывало на преобладание процесса формирования над процессом резорбции кости. При втором обследовании МПК поясничных позвонков у реципиентов группы В оставалась нормальной (см. табл. 1). По-

Таблица 2

казатели БКЛ и АТППК1 в среднем тоже не отличались от нормальных значений, тогда как уровень ОК был выше нормы (см. табл. 2). У 5 (38%) реципиентов показатели БКЛ были повышенными, однако в значительно меньшей степени, чем при первом обследовании, и сочетались с таким же, как и при первом обследовании, увеличением содержания ОК и АТППК1. У 2 реципиентов повышение уровня БКЛ ассоциировалось также с повышенным уровнем ТРКФ5б. У 3 (23%) реципиентов повышенные показатели формирования (один или оба) имели место при нормальных значениях маркеров резорбции и у 5 (38%) реципиентов нарушений костного обмена не отмечено. При третьем обследовании МПК у всех реципиентов также оставалась нормальной, и у 9 из 12 реципиентов наблюдалась нормализация всех биохимических показателей. При втором и третьем обследованиях, как и у реципиентов групп А и Б, получены положительные корреляции между всеми маркерами костного ремоделирования.

Таким образом, в ранние (от 1 до 4 мес) сроки после ОТП костные потери у всех реципиентов ассоциировались с грубыми нарушениями костного метаболизма (ускорением костного обмена или разобщением процессов формирования и резорбции кости). У реципиентов с исходно нормальной МПК повышение показателя резорбции БКЛ сопровождалось значимым повышением показателей формирования ОК и АТППК1, указывающим на меньшую степень снижения функциональной активности остеобластов, чем у реципиентов и с остеопорозом, и с остеопенией. В отдаленные (до 32 мес) сроки после ОТП костные потери постепенно уменьшались, в результате чего у 55% реципиентов с остеопорозом МПК повысилась до степени остеопении и у 55% реципиентов с остеопенией – до нормальных значений. Уменьшение костных потерь ассоциировалось с замедлением костного обмена (снижением активности остеокластов и уменьшением резорбции кости). Полная нормализация костного метаболизма (всех биохимических маркеров) отмечена у 37% реципиентов с остеопорозом, 82% – с остеопенией и 91% – с нормальной МПК. У остальных реципиентов нарушения костного обмена оставались и были выражены в той или иной степени.

ЛИТЕРАТУРА

- Бузулина В. П., Пронченко И. А., Ермакова И. П. и др. // Вестн. трансплант. и искусственных органов. – 2010. – № 3. – С. 52–62.
- Ермакова И. П., Бузулина В. П., Пронченко И. А. и др. // 5-й Всероссийский съезд трансплантологов. – М., 2010. – С. 148.
- Atamaz F., Hepculer S., Akuldiz M., Karasu Z. // Osteoporos Int. – 2006. – Vol. 17. – P. 942–949.
- Crawford B. A. L., Kam C., Donaghy A. J., McCaughan G. W. // Osteoporos Int. – 2003. – Vol. 14. – P. 987–994.
- Crawford B. A. L., Kam C., Pavlovic J. et al. // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 239–248.
- Crosbie O. M., Freaney R., McKenna M. J. et al. // Calcif Tiss. Int. – 1999. – Vol. 64. – P. 295–300.
- Floreani A., Mega A., Tizian L. et al. // Osteoporos Int. – 2001. – Vol. 12. – P. 749–754.
- Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M. et al. // Osteoporos Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 417–424.
- Guichelaar M. M. J., Kendall R., Malinchoc M. et al. // Liver Transplant. – 2006. – Vol. 12. – P. 1390–1402.
- Monegal A., Navasa M., Guanabens N. et al. // Calcif. Tiss. Int. – 1997. – Vol. 60. – P. 148–154.
- Monegal A., Navasa M., Guanabens N. et al. // Osteoporos Int. – 2001. – Vol. 12. – P. 484–492.
- Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G. et al. // J. Bone Miner. Metab. – 2008. – Vol. 26. – P. 379–384.

Поступила 06.05.11