

ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

И.П. ЕРМАКОВА, Я.Г. МОЙСЮК, В.П. БУЗУЛИНА, Т.К. КОЛИАШВИЛИ, Е.Б. ЯРОШЕНКО, М.Н. КОРНИЛОВ, И.А. ПРОНЧЕНКО, Н.П. ШМЕРКО

ФГУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

У 16 реципиентов в сроки 1—47 месяцев после трансплантации трупной печени (ОТП) дважды исследовали минеральную плотность кости (МПК). При первом обследовании у всех 9 реципиентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ; группа 1) и у 5 из 7 реципиентов (71%) с хроническими вирусными гепатитами (группа 2) выявлены остеопороз или остеопения в области осевого и периферического скелета. У реципиентов, впервые обследованных в сроки 1—7 месяцев после ОТП (подгруппы 1А и 2А), через 9±2,8 месяца отмечено увеличение МПК. В подгруппе 1А прирост МПК наблюдался только в осевом скелете ($20,7 \pm 13,2\%$; $p=0,024$), а в подгруппе 2А — и в осевом ($10,5 \pm 2,7\%$; $p=0,001$), и в периферическом скелете ($8,10 \pm 5,91\%$; $p<0,05$). У реципиентов, обследованных в сроки свыше 18 месяцев после трансплантации печени, прироста МПК не выявлено. Более того, у двух реципиентов с ПБЦ наблюдалось снижение МПК, что, возможно, было связано с дисфункцией трансплантата и введением в схему иммуносупрессии глюкокортикоидной терапии.

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



Нарушение метаболизма костной ткани является одним из осложнений терминальной стадии заболеваний печени. Частота остеопороза и остеопении составляет от 10% до 56% в зависимости от причины цирроза печени [2, 4, 9, 13, 14]. Наиболее выраженное снижение минеральной плотности кости отмечается при хронических холестатических заболеваниях печени [1, 7, 13] однако, и при хронических вирусных гепатитах остеопороз и остеопения встречаются довольно часто [1, 10, 15]. Патогенез нарушений метаболизма костной ткани при печеночной патологии недостаточно изучен и определяется большим числом факторов. Основными звеньями ухудшения обмена кости являются дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, гипогонадизм [7]. Дополнительными факторами риска снижения минеральной плотности кости могут быть обездвиженность больных, неполноценность питания, уменьшение мышечной массы [6]. После успешной трансплантации печени возможно ухудшение обмена кости вследствие иммуносупрессивной терапии. Главную роль в снижении минеральной плотности кости играет воздействие глюкокортикоидов. В настоящее время появилась возможность частичного или полного отказа от применения глюкокортикоидов в схеме иммуносупрессивной терапии благодаря замене циклоспорина (CyA) на препарат нового поколения — такролимус (торговое название Програф). Как и CyA, такролимус относится к иммунофилинам, и его комплекс с цитозольным белком FKBP 12 конкурентно связывается с кальциневрином, что приводит к ингибированию Т-клеточных сигнальных путей и подавлению формирования цитотоксических лимфоцитов. В нашей стране операции по пересадке трупной печени начаты с 2004 года. Данная работа по оценке динамики минеральной плотности кости после ортотопической трансплантации печени проводилась с 2007 по 2009 г.

Задачами настоящей работы явились: 1) сравнительная оценка минеральной плотности кости у реципиентов с первичным билиарным циррозом и хроническими вирусными гепатитами в ранние и поздние сроки после трансплантации печени; 2) оценка динамики минеральной плотности кости у реципиентов при повторном исследовании через 5—16 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Минеральную плотность костной ткани (МПК) исследовали у 16 реципиентов в динамике дважды (32 наблюдения) в сроки от 1 до 47 месяцев после ортотопической трансплантации печени (ОТП). У 9 реципиентов (группа 1) цирроз печени до операции был следствием холестатических диффузных заболеваний печени (первичный билиарный цирроз) и у 7 реципиентов (группа 2) — следствием хронических вирусных гепатитов. При первом обследовании срок после ОТП в группе 1 составлял $11,3 \pm 13,4$

месяца, в группе 2 — $7,5 \pm 7,2$ месяца, а интервал между первым и вторым обследованием соответственно $11,2 \pm 3,5$ и $9,3 \pm 3,7$ месяца. Характеристика групп обследованных реципиентов и сроки исследования представлены в табл. 1.

Интраоперационно всем реципиентам вводили метилпреднизолон (солумедрол) по 500 мг до реперфузии печеночного трансплантата. На момент первого обследования 6 реципиентов группы 1 и 4 реципиента группы 2 получали двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус и селлсепт), а 2 реципиента группы 1 и 3 реципиента группы 2 — монотерапию такролимусом. При втором обследовании у 5 реципиентов группы 1 в схему иммуносупрессивной терапии были включены стероиды ввиду возврата основного заболевания (у 3 реципиентов) и признаков хронического отторжения трансплантата (у 2 реципиентов). Кумулятивные дозы метилпреднизолон, рассчитанные исходя из ежедневной дозы и дозы, полученной при пульс-терапии, находились в диапазоне от 1,24 до 3,81 грамма. Между первым и вторым обследованием все реципиенты получали комбинированный препарат Кальций-Д₃ Никомед (1000 мг карбоната кальция и 400 ЕД витамина Д₃).

При первом и втором обследовании МПК у всех реципиентов исследовали в области поясничных позвонков (L₂—L₄) и трех отделов бедренных костей: шейки бедра (Neck), треугольника Варда (Ward) и трохантера (Troch) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы «LUNAR» (США). Индивидуальные результаты определения МПК оценивали на основании как абсолютных значений МПК в г/см², так и кратности стандартных отклонений здоровых (SD) от пика костной массы — Т-критерия. 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. Групповые результаты МПК и Т-критерия МПК представляли в виде средней ± среднеквадратичное отклонение от средней (MS±D). Средние значения Т-критерия МПК сравнивали со средними значениями у здоровых мужчин и женщин, составляющими соответственно 0±0,98. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 14,0 (США) с использованием вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первом обследовании МПК в обеих группах оказалась достоверно сниженной по сравнению с МПК здоровых людей в области и поясничных позвонков (L₂—L₄), и проксимальных отделов бедренных костей: шейке бедра, треугольнике Варда и трохантере (табл. 2). Снижение МПК было выражено больше у реципиентов группы 1, по сравнению с группой 2,

однако различия достигали степени достоверности ($p=0,054$) только в области осевого скелета. Потери костной массы в области поясничных позвонков наблюдались у всех реципиентов группы 1, притом у 5 из них снижение МПК достигало степени остеопении (Т-критерий $-1,88 \pm 0,63$), а у 4 — остеопороза (Т-критерий $-4,00 \pm 0,99$). В группе 2 остеопения поясничных позвонков выявлена у 3 (Т-критерий $-1,90 \pm 0,69$), а остеопороз — у 2 реципиентов (Т-критерий $-3,68 \pm 1,11$). МПК у двух реципиентов группы 2 не отличалась от ее величин у здоровых людей. В периферическом скелете и в группе 1, и в группе 2 более выраженное снижение МПК по сравнению с ее показателями у здоровых людей наблюдалось в области треугольника Варда, где остеопороз выявлялся у 5 реципиентов группы 1 (Т-критерий $-4,00 \pm 0,57$) и у 2 реципиентов группы 2 (Т-критерий $-2,95 \pm 0,21$), а остеопения — у 3 реципиентов группы 1 (Т-критерий $-1,86 \pm 0,58$) и у 4 реципиентов группы 2 (Т-критерий $-2,02 \pm 0,38$). Однако достоверных межгрупповых различий МПК во всех трех отделах бедра не выявлено.

Через 5—16 месяцев после первого обследования и в группе 1, и в группе 2 наблюдалась тенденция к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника. Увеличение МПК поясничных позвонков составило в среднем $+8,1\%$ в группе 1 и $+7,4\%$ в группе 2. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника наблюдался у 6 из 9 реципиентов группы 1 (в диапазоне от $+3,55\%$ до $+36,9\%$) и у 6 из 7 реципиентов группы 2 (в диапазоне от $+3,2\%$ до $+14,1\%$). Снижение МПК в поясничном отделе позвоночника на $-7,4\%$ и $-6,5\%$ отмечено у 2 реципиентов группы 1. У одной женщины-реципиента потеря минеральной плотности кости наблюдалась на фоне хронического отторжения трансплантата, сопровождавшегося выраженной печеночно-клеточной недостаточностью, а у второй женщины-реципиента — на фоне морфологически верифицированного эпизода отторжения трансплантата и лечения тремя сеансами пульс-терапии метилпреднизолоном с положительным клинико-лабораторным эффектом. Только у одной из них снижение минеральной плотности позвонков сочеталось со снижением МПК в проксимальных отделах бедренных костей, тогда как у другой — существенных изменений МПК в трех отделах бедра отмечено не было. В периферических отделах скелета прирост абсолютной минеральной плотности кости в группе 1 и группе 2 был выражен примерно в равной степени и составил: в шейке бедра $+5,7\%$ и $+4,5\%$, в области треугольника Варда $+5,9\%$ и $+5,6\%$, в трохантере $+7,5\%$ и $+2,9\%$ соответственно. При этом в группе 1 повышение МПК в периферических отделах скелета сочеталось с приростом в осевом скелете у 4 реципиентов, а в группе 2 — у 6 реципиентов.

С целью выяснения особенностей динамики МПК в зависимости от сроков после пересадки печени в каждой из групп были выделены подгруппы А и Б (табл. 1). 5 реципиентов группы 1 и 5 реципиентов группы 2 со сроками после трансплантации при первом обследовании от 1 до 6 ($2,6 \pm 2,3$) и от 1 до 7 ($3,6 \pm 2,6$) месяцев соответственно составили подгруппы 1А и 2А. 4 реципиента группы 1 и 2 реципиента группы 2 со сроками после трансплантации при первом обследовании соответственно от 13 до 41 ($22,5 \pm 20,0$) и от 16 до 19 ($17,5 \pm 2,12$) месяцев составили подгруппы 1Б и 2Б. Как оказалось, у реципиентов, впервые обследованных в ранние сроки после ОТП (подгруппы 1А и 2А), через $9 \pm 2,8$ месяца наблюдался наибольший и достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника (табл. 3). Так, прирост МПК в осевом скелете в подгруппе 1А составил $20,7 \pm 13,2\%$ ($p=0,024$), а в подгруппе 2А — $10,5 \pm 2,7\%$ ($p=0,001$). В подгруппе 1А увеличение МПК в осевом скелете было выражено в большей степени, чем во всех трех отделах бедренных костей ($p=0,042$), в то время как в подгруппе 2А прирост МПК в осевом и в периферическом скелете оказался аналогичным. Максимальное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на $36,9\%$ и $33,2\%$ было выявлено у 2 женщин-реципиентов подгруппы 1А, у которых через 1 месяц после ОТП имели место наибольшие потери МПК (Т-критерий $-5,0$ и $-4,6$). Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника у обеих женщин сочетался с максимальным ее увеличением во всех регистрируемых отделах бедра (в

диапазоне от $+19,85\%$ до $+29,84\%$). У реципиентов, впервые обследованных в поздние сроки после ОТП (подгруппы 1Б и 2Б), в дальнейшем достоверного прироста МПК не отмечено. При этом у 2 реципиентов подгруппы 1Б и у 1 реципиента подгруппы 2Б снижение МПК характеризовалось как остеопения, а у 1 реципиента подгруппы 2Б МПК оставалась нормальной. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника в подгруппе 1А был достоверно больше, чем в подгруппе 1Б ($p=0,013$), а прирост МПК в области треугольника Варда в подгруппе 2А достоверно больше, чем в подгруппе 2Б ($p=0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных данных показал, что в области осевого скелета у реципиентов с первичным билиарным циррозом наблюдалось более выраженное снижение МПК позвонков, чем у реципиентов с хроническими вирусными гепатитами, как при первом, так и при повторном динамическом наблюдении. Известно, что первичный билиарный цирроз — это аутоиммунное заболевание печени, которое преимущественно поражает женщин в возрасте от 20 до 60 лет. В данной работе группу 1 составили реципиенты-женщины, возраст которых ($53,8 \pm 3,9$ года) был достоверно выше, чем у реципиентов женщин и мужчин ($44,1 \pm 6,8$ года) в группе 2 ($p=0,048$). Женский пол и длительность менопаузы, наряду с дефицитом витамина D и снижением индекса массы тела, по мнению ряда исследователей [5, 7], являются одними из факторов развития остеопороза у больных с ПБЦ. В исследовании Moynach и соавт. [12] было 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%).

В доступной нам литературе мы нашли только одну работу Monagal и соавт. [10], в которой анализируются величины МПК в трех отделах бедра у реципиентов смешанной группы с различными заболеваниями печени. Через три месяца после трансплантации МПК в шейке бедра составила $0,823 \pm 0,2$ г/см², в области треугольника Варда — $0,680 \pm 0,03$ г/см² и в области трохантера — $0,763 \pm 0,3$ г/см². Абсолютные значения МПК, приведенные авторами, были сопоставимы с результатами, полученными в нашей работе у реципиентов с хроническими вирусными гепатитами, по-видимому, из-за преобладания в их исследовании пациентов (30 из 45) с постгепатическим циррозом. В течение первых 3—6 месяцев после трансплантации авторы отмечали снижение МПК, которое затем сменялось «спонтанным» восстановлением. Показано, что МПК в позвоночнике увеличивалась на $+5,6\%$ и восстанавливалась через 24 месяца, а в двух отделах бедра (Neck и Trochanter) — на $+2,8\%$ и восстанавливалась только через 36 месяцев после ОТП. Следует отметить, что под термином «восстановление» подразумевается прирост массы кости до исходных значений, зарегистрированных в предтрансплантационном периоде.

В данной работе мы не определяли МПК у реципиентов до трансплантации. Однако прирост МПК во всех измеряемых отделах скелета, особенно у реципиентов с ПБЦ, по нашим данным, был выражен в значительно большей степени, чем приводится в литературных источниках при сопоставимых сроках обследования. Считается, что снижение МПК в ранние сроки после трансплантации ассоциируется с использованием высоких суммарных доз глюкокортикоидов, повреждающее воздействие которых на скелет хорошо известно [1, 2, 3, 8, 11]. Снижение или полная отмена глюкокортикоидов, которая стала возможна после замены циклоспорина на такролимус, по-видимому, является основной причиной отмечаемых нами расхождений в динамике изменения МПК в ранние сроки после трансплантации. Влияние отмены глюкокортикоидов на изменение МПК после трансплантации было отмечено в проспективном исследовании других авторов [7]. Через два года после трансплантации они наблюдали более выраженное увеличение МПК в области позвоночника (на $11,2 \pm 19,3\%$) у пациентов, находящихся на монотерапии такролимусом по сравнению с приростом МПК на $+4,4 \pm 13,8\%$ у пациентов, находящихся на классической трехкомпонентной иммуносупрессии.

Таблица 1.

Клинические характеристики реципиентов после трансплантации печени

Группа	Подгруппа	Возраст при 1 обл. (годы)	Пол	Индекс массы тела (кг/м²)		Срок после ОТП (месяцы)		Менструальный статус*
				1 обл.	2 обл.	1 обл.	2 обл.	
1	А	46	женский	18,64	25,09	6	16	1
1	А	55	женский	20,23	20,99	1	12	2
1	Б	53	женский	29,41	27,67	14	30	2
1	А	57	женский	22,63	25,93	1	8	2
1	Б	57	женский	29,54	29,54	13	26	2
1	Б	49	женский	21,40	22,22	41	47	1
1	Б	55	женский	18,75	19,12	22	37	2
1	А	54	женский	20,07	24,22	1	10	2
1	А	58	женский	22,01	29,73	4	18	2
2	Б	47	женский	22,27	26,38	19	32	2
2	А	34	женский	16,17	19,14	1	10	1
2	Б	55	женский	19,92	20,73	16	29	2
2	А	45	женский	18,57	24,89	1	10	2
2	А	38	женский	20,42	24,22	5	10	1
2	А	43	мужской	22,49	22,84	4	9	-
2	А	47	мужской	22,08	23,97	7	19	-

*Менструальный статус: 1 — пременопауза; 2 — постменопауза.

Таблица 2.

Минеральная плотность кости (МПК г/см² и Т-критерий) при первом (№ 1) и втором (№ 2) обследовании у реципиентов группы 1 и группы 2 (М±SD)

Отдел скелета	№	МПК	Группа 1 n = 9	Группа 2 n = 7
L ₂ —L ₄	1	МПК	0,862±0,16	1,015±0,13
		Т-критерий	-2,82±1,35 xxx #	-1,61±1,14 x
	2	МПК	0,932±0,12	1,090±0,13
		Т-критерий	-2,21±0,97 xxx #	-0,97±1,14
Neck	1	МПК	0,749±0,15	0,862±0,07
		Т-критерий	-2,13±1,23 xx	-1,21±0,76 x
	2	МПК	0,792±0,14	0,901±0,07
		Т-критерий	-1,72±1,24 xx	-0,97±0,70 x
Ward	1	МПК	0,553±0,18	0,659±0,09
		Т-критерий	-2,88±1,52 xxx	-2,11±0,78 xxx
	2	МПК	0,586±0,17	0,696±0,08
		Т-критерий	-2,64±1,26 xxx	-1,96±0,71 xxx
Troch	1	МПК	0,615±0,16	0,686±0,09
		Т-критерий	-1,80±1,49 xx	-1,48±0,84 xx
	2	МПК	0,661±0,15	0,706±0,09
		Т-критерий	-1,43±1,37 x	-1,30±0,79 xx

Достоверные различия по сравнению со здоровыми: x — $p < 0,05$, xx — $p < 0,001$, xxx — $p < 0,0001$; # — достоверные различия по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$).

Таблица 3.

Прирост МПК (%) в подгруппах А и Б группы 1 и группы 2 при повторном обследовании (М±SD)

Отдел скелета	Подгруппа	Число наблюдений	Группа 1	Число наблюдений	Группа 2
L ₂ —L ₄	А	n=5	20,75±13,17 * #	n=5	10,49±2,74 *
	Б	n=4	-2,71±5,19	n=2	1,25±2,78
Neck	А	n=5	11,23±14,20	n=5	6,11±5,08 *
	Б	n=4	1,54±4,71	n=2	0,91±2,81
Ward	А	n=5	12,36±12,71	n=5	8,10±5,91 * #
	Б	n=4	1,56±5,58	n=2	0,74±0,36
Troch	А	n=5	13,81±14,01	n=5	3,59±8,52
	Б	n=4	2,52±3,56	n=2	1,49±1,43

* — различие достоверно по сравнению с первым обследованием ($p < 0,05$)

— различие достоверно по сравнению с подгруппой Б.

ВЫВОДЫ

1. Снижение МПК в области осевого скелета (остеопороз и остеопения) выявлено у всех реципиентов с ПБЦ и у 71% (5 из 7) реципиентов с постгепатическим циррозом.

2. Прирост МПК наблюдался в сроки после ОТП до 18 месяцев и был выражен у реципиентов с ПБЦ более значительно в поясничном отделе позвоночника, чем в бедре, а у реципиентов с постгепатическим циррозом — в равной степени в аксиальном и периферическом скелете.

3. В сроки после ОТП, превышающие 18 месяцев, дальнейшего роста МПК не отмечено, несмотря на персистенцию костной патологии.

4. Снижение МПК у 22% (2 из 9) реципиентов с ПБЦ в сроки 37 и 47 месяцев после ОТП, возможно, было связано с дисфункцией трансплантата и введением в схему иммуносупрессии глюкокортикоидной терапии.

SUMMARY

Axial and peripheral bone mineral density (BMD) was estimated by DXA twice within 1—47 months in 16 patients following orthotopic liver transplantation (OLT). Osteoporosis and osteopenia of lumbar spine and hip were identified in the first examination of all 9 recipients (group 1) with primary biliary cirrhosis (PBC) and in 5 out of 7 (71%) patients with viral hepatitis cirrhosis (group 2). Recipients which were firstly examined within 1—7 months following OLT (subgroups 1A, 2A) through 9 ± 2.8 months showed in 1A axial BMD elevation (on $20.7 \pm 13.2\%$; $P = 0.024$) and in 2A axial so as hip BMD elevation (on $10.5 \pm 2.7\%$; $P = 0.001$ and $8.1 \pm 5.9\%$; $P < 0.05$). Recipients which were examined later 18 months after OLT demonstrated no increase in BMD (subgroups 1B and 2B). Moreover two of them with PBC showed decrease in BMD, probably, as a result of transplant dysfunction and immunosuppression with glucocorticoids.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. // Hepatology. 2007. V.46. P. 1271—1278.
- Compston J.E. Osteoporosis after liver transplantation. // Liver Transpl. 2003; V. 9. P. 321—330.
- Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J. et al. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. // Gut. 1999; V. 44. P. 430—434.
- Eastell R., Dickson E.R., Hodgson S.F. et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. // J. Hepatology. 1991; V.14. P. 296—300.
- Floreani A., Fries W., Luisetto G. et al. Bone metabolism in orthotopic liver transplantation: prospective study. // Liver Transpl. 1998; V.4. P. 311—319.
- Gasser R.W. Cholestasis and metabolic bone disease — a clinical review. // Wien Med Wochenschr. 2008; V.158 (19—20). P. 553—557.
- Guichelaar M.M.J., Kendall R., Malinchoc M. et al. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. // Liver Transplantation. 2006; V. 12. P. 1390—1402.
- 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; V. 13. P. 147—150.
- McDonald J.A., Dunstan C.R., Dilworth P. et al. Bone loss after liver transplantation. // Hepatology. 1991; V. 14(4Pt 1). P. 613—619.
- Monegal A., Navasa M., Guanabens N. et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal disorders and histomorphometric characteristics. // Osteoporos Int. 2001; V.12. P. 484—492.
- Monegal A., Navasa M., Guanabens N. et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. // Calcif Tissue Int. 2001; V. 68. P. 83—86.
- Mounach A., Ouzif Z., Wariaghi G. et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. // J Bone Miner Metab. 2008; V. 26. P. 379—384.
- Newton J., Francis R., Prince M. et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. // Gut. 2001; V. 49. P. 282—287.
- Segal E., Baruch Y., Kramsky R. et al. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients — after prolonged posttransplantation period. // Clin. Transplant. 2003; V. 17(1). P. 13—19.
- Trautwein C., Possienke M., Schlitt H.J. et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. // Am. J Gastroenterol. 2000; V. 95. P. 2343—2351.