



**Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович,
У. О. Абрагамович, М. Л. Фармага**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на цироз печінки: діагностика та принципи диференційованого лікування (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Вступ. Порушення кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини, що призводить до спонтанних переломів і обмеження рухової діяльності у хворих на цироз печінки (ЦП), вимагає глибшого розуміння етіології і патогенезу, застосування лабораторно-інструментальних методів діагностики з урахуванням чинників ризику та призначення ефективного лікування задля поліпшення якості життя. Проведення додаткових досліджень дасть поштовх до пошуку нових методів лікування не тільки окремих нозологій, але й ко- і поліморбідних хвороб, сприятиме зменшенню ятрогенного впливу від застосування медичних засобів.

Мета дослідження. Здійснити огляд літератури стосовно особливостей кальцієво-фосфорного обміну та стану кісток у хворих на цироз печінки, методів діагностики та принципів диференційованого лікування, описати клінічний випадок.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на ЦП, методів діагностики та принципів диференційованого лікування, описано клінічний випадок. Проаналізовано 92 літературні джерела українською, англійською та російською мовами. Пошук джерел проведено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed, NCBI, Medline, ResearchGate, CochraneLibrary, EMBASE за ключовими словами: ЦП, остеопороз, печінкова остеодистрофія, денситометрія, P1NP, остеокальцин, β -crossLaps, кальцій, фосфор, вітамін D, паратироїдний гормон.

Результати дослідження та опис клінічного випадку. Огляд літератури. Як відомо, ЦП через високу смертність, низьку якість і тривалість життя хворих становить серйозну проблему XXI ст., над розв'язанням якої працюють науковці всього світу. Станом на 2010 р. від ЦП у світі померло понад 1 млн осіб (близько 2,0 % усіх смертей) [65]. Найчастіше ЦП виникає через надмірне вживання алкоголю, хронічну HCV- і HBV-інфекцію.

Ушкодження гепатобіліарної системи у хворих на ЦП зазвичай поєднується з ушкодженням інших органів і систем, що вимагає особливих засад діагностики та подальшого лікування. Патогенетичні процеси, що відбуваються в організмі хворих на ЦП, негативно впливають на кальцієво-фосфорний обмін (КФО) і стан кісткової тканини, можуть спричинити остеомаляцію, остеопороз та періостальні реакції, об'єднані терміном «печінкова остеодистрофія» (ПОД) [13, 25, 38, 47, 48, 68, 81].

Остеомаляція характеризується порушенням мінералізації кісток після припинення їх росту. Тоді відбувається заміщення кісткової тканини остеоїдною, що виявляється розм'якшенням і деформацією кісток. Рахіт, на відміну від остеомаляції, впливає на мінералізацію кісток, що ростуть.

У разі захворювань печінки остеомаляція є рідкісним явищем. Виявлення її у хворих на первинний біліарний цироз потребує проведення додаткових досліджень [26, 31, 46]. Наявність гіпокальціємії, гіпофосфатемії та дефіциту вітаміну D у хворих на ЦП не досить для діагностування остеомаляції. «Золотим стандартом» діагностики цієї хвороби вважають біопсію кістки.

Поняття остеопенії застосовують, якщо виявлено зниження мінеральної щільності та маси кісткової тканини. Вона є початковим етапом виникнення остеопорозу й може існувати тривалий час без будь-яких проявів.

Остеопороз вважається поширеним захворюванням скелетної системи, у разі якого настає дисбаланс між моделюванням (формуванням) і ремоделюванням (оновленням) кістки. Його частота серед хворих на ЦП, за різними літературними джерелами, коливається в межах 20,0–56,0 % [36, 38, 39, 47].

До чинників ризику виникнення остеопорозу у хворих на хронічні хвороби печінки (ХХП), в тому числі на ЦП, належать: надмірне вживання алкоголю тривалий час, куріння, ранній клімакс (<45 років), вторинна аменорея (>6 місяців), низький індекс маси тіла (<19,0 кг/м²), чоловічий гіпогонадизм, ранні остеопорозні переломи в сімейному анамнезі, тривале лікування глюкокортикоїдними препаратами (преднізолон – 5,0 мг/добу і більше – понад три місяці) [44, 48].

За наявності остеопорозу відбувається велика втрата кісткової маси й знижується мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), а отже, підвищується крихкість кісток і можуть виникати остеопорозні переломи, унаслідок чого значно знижуються якість і тривалість життя хворих на ЦП [68].

У хворих на ЦП прояви остеопорозу та переломи трапляються частіше, порівняно зі звичайною популяцією. Жіноча стать, похилий вік, холестаза, вживання алкоголю та інші чинники ризику остеопорозу ще більше провокують виникнення переломів кісток, особливо після трансплантації печінки [46, 78].

До основних функцій кісткової тканини належать механічна, захисна та метаболічна, суть якої полягає у підтриманні кальцієво-фосфорного гомеостазу [12].

Основна кількість фосфору та кальцію депонується в кістковій тканині (приблизно 80,0 і 99,0 % відповідно) [4]. Важливе значення має саме біологічно активний йонізований кальцій, що не зв'язаний з білками [4, 12].

Обмін кальцію і фосфору та їх постійна концентрація в крові регулюються, головним чином, кальційрегулювальними гормонами – паратгормоном (паратироїдним гормоном (ПТГ)), вітаміном D і кальцитоніном [4, 12].

Кісткова тканина складається з остеобластів, остеоцитів, остеокластів, матриксу колагенових і неколагенових білків (остеоїду) та неорганічних мінеральних солей. Їй властива динамічна перебудова, що триває безперервно впродовж усього життя. Важливу роль у цьому процесі відіграють остеобласти, що відповідають за утворення та мінералізацію кісткової тканини, а також остеокласти, що забезпечують її резорбцію. Ремоделювання є основним механізмом для підтримання механічної цілісності скелета за допомогою видалення старої кістки і відновлення пошкодженої кістки лише там, де потрібно [46, 82]. Цей процес ретельно контролюється молекулами кальційрегулю-

вальних гормонів, цитокінами та різними системними білками [69].

У дитячому віці, завдяки переважанню остеогенезу над резорбцією, ростуть зуби та скелет. Із віком цей процес змінюється і під впливом несприятливих чинників руйнівні процеси значно переважають, унаслідок чого втрачається кісткова тканина, формуються остеопенія та остеопороз [82]. Остеоцити, які є термінально диференційованими остеобластами, вбудованими в матрикс, виступають основними регуляторами фосфатного гомеостазу та кісткової резорбції через регулювання кількості остеокластів із утворенням кісткової тканини за допомогою модифікації остеобластіндукованої мінералізації кістки у відповідь на механічне пошкодження [23].

Механізми, що призводять до патологічних змін кісткової тканини у хворих на ЦП вивчені недостатньо мірою. Попри це, існує низка загальних чинників, асоційованих із ХХП, що впливають на кістковий метаболізм: порушення метаболізму кальцію і вітаміну D, дефіцит вітаміну K, гормональна дисрегуляція, вивільнення цитокінів, дефіцит інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та ін. [48].

Вітамін D3 гідроксильється в печінці до 25-гідроксिवітаміну D (25-ОН-вітаміну D), а потім за участю ПТГ – у нирках до 1,25-гідроксिवітаміну D. Зниження продукування 25-ОН-вітаміну D зумовлене змінами функціонування печінки, внаслідок чого порушуються остеокластопосередкована резорбція, остеобластопосередкована мінералізація кістки і знижується резорбція кальцію в шлунково-кишковому каналі. Також унаслідок порушення жовчевої секреції знижується всмоктування жирів і як наслідок – надмірне поглинання вітаміну D. У хворих на жовтяницю через порушення 25-гідроксильовання, кишкову мальабсорбцію і зниження синтезу шкіри метаболізм кальцію і вітаміну D порушується [87]. Із наростанням порталної гіпертензії і ступеня дисфункції печінки поступово зменшується вміст вітаміну D в крові. Його дефіцит може служити прогностичним чинником смертності хворих на ЦП [75].

Ще один чинник погіршення остеобластної функції – недостатність ІФР-1. Дефіцит ІФР-1 у хворих на ХХП можна пояснити його продукуванням у печінці під дією гормону росту. Тоді знижується активність остеобластів, послаблюється синтез колагену на кістковому матриксі та мінералізація кісток [35, 81]. У хворих на ЦП з констатованим остеопорозом вміст ІФР-1 менший, ніж у хворих без остеопорозу та може залежати від ступеня важкості печінкової недостатності [35].

Відомо, що інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлин α беруть участь у запальному процесі, холестазі та фіброзоутворенні [8, 20, 53]. Ці цитокіни також призводять до формування ПОД, підвищуючи активність остеокластів. ІЛ-6, як індуктор остеокластогенезу, продукують остеобласти у відповідь на дію ПТГ, який є одним із ключових регуляторів гомеостазу кальцію, що синтезується прищито-

подібними залозами і здатний стимулювати остеобласти до кісткоутворення та остеокласти до кісткової резорбції [40, 67]. У хворих на ЦП, який виник унаслідок HCV- і HBV-інфекції, може збільшуватися концентрація ПТГ в крові, що свідчить про формування вторинного гіперпаратирозу [14].

ЛІ-6 може призвести до втрати кісткової маси внаслідок індукції ліганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL), який є членом родини фактора некрозу пухлин [30]. Рецептор-активатор ядерного фактора каппа- β (RANK) активує остеокласти, збільшуючи кісткову резорбцію. Остеопротегерин (OPG) інгібує зв'язування RANKL із RANK, у такий спосіб запобігаючи втраті кісткової маси.

У хворих на первинний біліарний цироз уміст OPG в крові більший, а RANKL – менший, ніж у здорових. Натомість у хворих на хронічний гепатит С концентрація RANKL та OPG в крові більша порівняно з контролем [85].

Склеростин – інгібітор сигнального шляху Wnt/ β -катенін, що продукується остеоцитами та пригнічує диференціювання остеобластів, обмежуючи формування кісткової тканини. Досі немає інформації про механізм збільшення вмісту склеростину у хворих на ЦП. Проте деякі публікації наводять на думку про можливу роль печінки в метаболізмі склеростину з формуванням патологічних змін кісткової тканини [45, 63, 79].

Печінка бере участь у метаболізмі статевих гормонів (естрогену і тестостерону), які також підтримують кісткову систему в здоровому стані. У хворих на ЦП гіпогонадизм досить поширений і зменшення в сироватці крові вмісту тестостерону є незалежним предиктором смертності [41]. Гіпогонадизм виникає внаслідок швидкої втрати кісткової тканини здебільшого через підвищення остеокластної активності, особливо у хворих із гемохроматозом [32, 81].

Вітамін К чинить антиапоптичну дію на остеобласти. За його дефіциту не пригнічується диференціювання остеокластів (через експресію RANKL) і порушується здатність остеобластних клітин синтезувати білки кісткового матриксу – остеоонектин і остеокальцин (ОК), що може провокувати остеопенію і втрату кісткової маси у хворих на ЦП [57, 59, 70]. ОК – гормон, що його продукують остеобласти. Він бере участь у гомеостазі кальцію, мінералізації кісткового матриксу та проліферації остеобластів [76]. Зменшення його вмісту є важливим показником порушення кісткоутворення і може бути проявом ПОД у хворих на ЦП [13, 24].

N-термінальний пропептид проколагену I типу (P1NP) є специфічним маркером формування колагену I типу та вбудовування його в кістковий матрикс, який відповідає за кісткоутворення. Збільшення вмісту P1NP у крові характерне не тільки для захворювань кісткової системи, а може мати прогностичне значення за наявності захворювань печінки (ЦП зокрема), оскільки, як свідчать результати деяких досліджень, корелює зі ступенем фіброзу печінки [60, 88]. Імовірно,

це зумовлено тим, що кліренс P1NP здійснюється ендотеліальними клітинами печінки за допомогою макрофагів – рецепторів-поглиначів, які розпізнають і захоплюють модифіковані білки [64].

За кісткову резорбцію відповідає також ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістковій тканині, що утворюється внаслідок конвертації α -аспарагінової кислоти в β -форму (β -СТх, β -crossLaps). Хоча P. Qvist зі співавторами [77] виявили, що β -crossLaps не бере участі в печінковому метаболізмі, виключити його роль у патогенезі ушкодження кісткової тканини у хворих на ЦП неможливо.

Так, у дослідженні V. Culafic-Vojinovic і співавторів [29] у хворих на ЦП збільшення вмісту β -crossLaps і зменшення вмісту ОК корелювало зі ступенем печінкової недостатності, що може свідчити про порушення остеобластної діяльності зі зменшенням синтезу колагенового матриксу та підвищення остеокластної активності.

Окрім цього, великий вміст β -crossLaps у пацієнтів до і після трансплантації печінки, а також збільшення вмісту кістковоспецифічної лужної фосфатази (ЛФ) після трансплантації печінки виступали як предиктори втрати кісткової тканини і ризику виникнення переломів [58].

Найбільша кількість ЛФ синтезується у кістковій тканині (50,0 %), решта – в печінці та інших органах. У разі остеобластної активації кістковоспецифічний ізофермент ЛФ, що відповідає за мінералізацію кісткового матриксу, виводиться з мембрани остеобластів у загальний кровоплин, у якому визначається загальна ЛФ. Підвищення її вмісту свідчить про активацію процесів кісткового ремоделювання [15, 39].

Гіпербілірубінемія часто виявляється у хворих на ЦП з остеопенією та остеопорозом. С. H. Janes зі співавторами [50] помітили, що збільшення концентрації некон'югованого білірубіну негативно впливає на проліферацію остеобластів. Проте D. L. Smith зі співавторами [84] заперечують взаємозв'язок між збільшенням концентрації білірубіну та втратою кісткової маси у пацієнтів з ХХП, що вимагає подальшого вивчення його участі в етіопатогенезі ПОД.

Явища холестази, вплив алкоголю і заліза на остеобласти також можуть брати участь у патогенезі порушення метаболізму в кістковій системі з формуванням остеопорозу та виникненням остеопорозних переломів у хворих на ЦП [44, 68].

Дослідження на щурах показали, що γ -глутаміл-транспептидаза (γ -ГТП) може служити предиктором ПОД. Y. Kawazoe зі співавторами [51] виявили, що зі збільшенням вмісту γ -ГТП посилюється утворення остеокластів та інтенсифікується кісткова резорбція, а в разі застосування анти- γ -ГТП антитіл зменшується втрата кісткової тканини.

На протигагу цьому, остеопенічні зміни можуть виникати не тільки в разі збільшеного, але й зменшеного вмісту γ -ГТП внаслідок пригнічення остеогенезу (формування кісткової тканини), що асоціюється

ся з недостатністю цистеїну, який регулюється γ -ГТП та коригується N-ацетилцистеїном [49].

L. Fisher і A. Fisher [34] підтвердили участь γ -ГТП у кістковому метаболізмі людей літнього віку, що не мали захворювань печінки.

Вивчення КФО і стану кісткової тканини у хворих на ЦП вимагає застосування різних методів діагностики, що допоможе обрати правильну тактику лікування, уникнути спонтанних переломів, поліпшити якість життя. Сьогодні з цією метою використовують безліч діагностичних методів: клінічно-лабораторні, рентгенівську абсорбціометрію, ультразвукову денситометрію (УЗДМ), радіограмметрію, кількісну комп'ютерну томографію, морфометричні й гістоморфометричні методи та ін.

Важлива роль належить дослідженням біохімічних маркерів кісткового метаболізму з вивченням остеобластної (P1NP, ОК, кістковоспецифічна ЛФ) й остеокластної активності (β -crossLaps), на підставі яких можна оцінити швидкість ремоделювання кісткової тканини та ефективність призначеного лікування [13, 15, 24, 29, 39, 58, 60, 88, 90]. Показники β -crossLaps є інформативними через 3–6 місяців антирезорбтивного лікування [15, 71].

Для оцінки функціонального стану кісткової тканини необхідним є також дослідження кальцію, фосфору, вітаміну D, ПТГ [15, 18, 19, 31, 64, 75, 87].

Стан МЩКТ оцінюють згідно з рекомендаціями ВООЗ за T-критерієм (МЩКТ вище від нижнього середнього значення для молодих осіб) та Z-критерієм (МЩКТ нижче або вище від середнього значення для осіб відповідного віку), вираженими в одиницях відхилення (SD). За умов відхилення T-критерію від $-1,0$ до $-2,5$ SD діагностують остеопенію (від $-1,0$ до $-1,5$ SD – I ступеня; від $-1,5$ до $-2,0$ SD – II ступеня; від $-2,0$ до $-2,5$ SD – III ступеня), від $-2,5$ SD – остеопороз [11, 14].

Серед безлічі інструментальних методів діагностики функціонального стану кісткової тканини надають перевагу двохенергетичній рентгенівській абсорбціометрії (DXA), яку вважають «золотим стандартом» для визначення МЩКТ [11]. Проте у хворих на ЦП з вираженим асцитом це дослідження може давати помилкові результати, що створює певні труднощі, оскільки достовірність результату DXA вимагає попереднього проведення пункції [42, 61].

На протипагу цьому, УЗДМ дає характеристику МЩКТ подібну до DXA, але з використанням показників про швидкість ультразвукових коливань, забезпечуючи неінвазивність, відсутність рентгенівського опромінення, швидкість сканування, простоту проведення дослідження [11, 16].

A. B. Борсуков і Д. О. Мойсєєв [3], обстеживши хворих на ЦП, виявили кореляцію між результатами УЗДМ п'яркової кістки, яка представлена головним чином трабекулярною (губчастою) кістковою тканиною, і DXA кісток нижньої третини передпліччя ($r = 0,73$; $p < 0,05$), що свідчить про можливість застосування УЗДМ як повноцінного методу дослідження

функціонального стану кісткової тканини у них. Висока чутливість і специфічність УЗДМ доведена і в дослідженнях У. О. Абрагамович та ін. [1].

Останнім часом у клінічній практиці застосовують алгоритм FRAX, за яких визначають 10-річну ймовірність остеопорозних переломів з або без інформації про МЩКТ, з урахуванням чинників ризику індивідуально для людей віком понад 40 років [16, 17, 83]. Використання інструменту FRAX у поєднанні з результатами УЗДМ підвищує специфічність показників оцінки порушень стану кісткової тканини та прогнозування ймовірності остеопорозних переломів [16].

У науковій літературі триває активна дискусія щодо лікування і профілактики порушень КФО та стану кісткової тканини у хворих на ЦП. Усі зусилля спрямовані на зведення до мінімуму втрати кісткової маси, запобігання виникненню переломів і тамування болю у кістках. Насамперед важливо переконати пацієнта припинити палити, вживати алкоголь, регулярно виконувати фізичні вправи, дотримуватись збалансованого дієтичного харчування з підвищеним вмістом кальцію та вітаміну D.

О. В. Синенький [18] у пацієнтів із ревматоїдним артритом, у яких виявлено дефіцит вітаміну D, поряд із базовим протиревматичним застосовував індивідуальне цільове лікування дефіциту вітаміну D, що сприяло зниженню больового синдрому.

Незважаючи на суперечливі докази ефективності застосування лікарських засобів (ЛЗ) кальцію та вітаміну D у хворих на ЦП, їх призначення є необхідним і тривалим [27, 44, 81].

Бісфосфонати інгібують резорбцію кісткової тканини за допомогою посилення апоптозу остеокластних клітин [11]. Сьогодні їх вважають найбільш безпечним і ефективним засобом для поліпшення стану МЩКТ та ЛЗ вибору для лікування остеопорозу.

Бісфосфонати, на відміну від інших антиостеопорозних засобів, здатні вбудовуватись у кістку й тривало там зберігатись. Задля уникнення побічних явищ від тривалого застосування термін уживання не має перевищувати 3–5 років [6]. Потрібно також чітко дотримуватись рекомендацій щодо вживання [9].

Серед побічних явищ перорального вживання бісфосфонатів найчастіше фіксують ерозивно-виразкові зміни, кровотечі з відділів шлунково-кишкового каналу, езофагіт тощо [2, 10, 56].

Є декілька повідомлень про остеонекроз щелепи, асоційований як із пероральним, так і з парентеральним застосуванням бісфосфонатів (алендронату, памідронату, золендронату), що найчастіше спостерігався у онкохворих та внаслідок тривалого використання [54, 62, 72, 80]. Через виникнення цього побічного явища внаслідок тривалого застосування алендронату W. L. Pan та ін. [72] використали як альтернативу для продовження лікування постменопаузального остеопорозу стронцію ранелат.

У разі застосування ризедронату (17,5 мг раз на тиждень) у комбінації з інгібітором протонної помпи рабепразолом (10,0 мг щоденно) констатовано

значне поліпшення самопочуття хворого, зокрема, послаблення болю в тілі, порівняно з лікуванням тільки ризедронатом [86].

У науковій літературі описані поодинокі випадки використання бісфосфонатів для лікування ПОД у хворих на ЦП. R. K. Bansal зі співавторами [22] застосовували для лікування остеопорозу у 19 хворих на ЦП ібандронову кислоту (150,0 мг раз на місяць) у поєднанні з ЛЗ кальцію і вітаміну D. Після шести-місячного курсу лікування спостерігалось значне поліпшення показників МЩКТ, кальцію та вітаміну D в крові. Побічних явищ не виявлено. Інші дослідження також підтверджують позитивні результати застосування ібандронату (150,0 мг раз на місяць) і алендронові кислоти (70,0 мг раз на тиждень) у поєднанні з ЛЗ кальцію і вітаміну D у хворих на ЦП [19, 22, 43, 44, 73, 81, 91]. Незважаючи на відсутність чітких досягнень у запобіганні переломів, ці результати свідчать про їх безпечність і ефективність.

Останні дослідження X. Zhou зі співавторами [92] демонструють нові можливості використання золендронату, а також ліпофільного бісфосфонату ВРН-1236, що є його аналогом, у поєднанні з V γ 9V δ 2 T-клітинами для лікування фіброзу, ЦП та гепатоцелюлярної карциноми, завдяки знищенню активних зірчастих клітин печінки.

Ще одним досягненням у сучасній медицині стало винайдення моноклональних антитіл, які застосовують у різних медичних галузях, особливо для лікування онкологічних і багатьох аутоімунних захворювань. Важливою знахідкою стало відкриття участі янус-кінази та сигнальної системи JAK/STAT у виникненні остеопорозу та можливість поліпшити стан кісткової тканини за допомогою інгібіторів янус-кінази, які впливають на старіючі клітини [33, 37].

Ще більше зацікавлення викликає участь янус-кінази-2 у формуванні ЦП та виникненні портальної гіпертензії. Застосування специфічного інгібітора JAK-2/STAT-3 – AG490 у щурів із ЦП сприяло зменшенню проявів портальної гіпертензії [55, 89]. Отримані результати дають поштовх для проведення додаткових досліджень та інтенсивного пошуку методів лікування захворювань не тільки як окремих нозологій, а й як ко- і поліморбідних уражень.

Значного успіху в лікуванні остеопорозу досягнуто завдяки використанню інгібітора RANKL – денасумабу, антисклеростинових антитіл – ромосозумабу, бломосумабу, в основі яких лежить таргетний механізм дії [6, 7, 28, 63]. Застосування як ромосозумабу, так і денасумабу для лікування постменопаузального остеопорозу значно знижує ризик переломів [5, 28].

Терипаратид – аналог ПТГ, що має здатність швидко стимулювати кісткоутворення завдяки збільшенню кількості й активності остеобластів, однак після його відміни кісткова маса втрачається і далі, що потребує додаткового призначення антирезорбтивних ЛЗ для збереження чи поліпшення стану МЩКТ [6].

Ремосозумаб і терипаратид є анаболічними агентами, однак по-різному впливають на кісткові марке-

ри. Під час застосування ромосозумабу вміст β -crossLaps, який вказує на кісткову резорбцію, зменшується, а P1NP, що відповідає за кісткоутворення, – підвищується. Натомість за вживання терипаратиду збільшується вміст і P1NP, і β -crossLaps [7].

Стронцію ранелат, який також визнано ефективним засобом запобігання виникненню остеопорозних переломів, має здатність керувати обома процесами ремоделювання одночасно – стимуляцією формування кісткової тканини та зменшенням інтенсивності резорбції [11]. Застосування стронцію ранелату у хворих на ЦП досі не вивчено, що, можливо, зумовлено ризиком виникнення побічних явищ [5, 11, 52].

Замість гормонального лікування, кальцитонін та інші ЛЗ запобігання виникненню переломів і поліпшення стану МЩКТ, незважаючи на їх ефективність у деяких хворих на ЦП, після появи бісфосфонатів застосовують нечасто [44, 74, 81].

Опис клінічного випадку. Хворий В., 51 рік, ушпиталений зі скаргами на важкість у правому і лівому підребер'ї, нудоту, разове блювання після вживання смаженої їжі, відсутність апетиту, загальну слабкість, періодичний біль у нижніх кінцівках.

Пацієнт вважає себе хворим близько року, коли вперше діагностовано шлунково-кишкову кровотечу і поставлено діагноз «цироз печінки». До цього зловживав алкоголем. Стан хворого погіршився близько двох місяців до шпиталізації, коли з'явилися нудота, загальна слабкість, важкість у правому підребер'ї, біль у нижніх кінцівках. Звернувся до лікаря за місцем проживання, звідки скерований на шпиталізацію в гастроентерологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Анамнез життя. У дитячому віці переніс паротит і вітряну віспу. Туберкульоз, венеричні захворювання, паразитоз у себе та рідних заперечує. Відомо про перелом правої ключиці внаслідок падіння (дати не пам'ятає), з подальшим нагноєнням і оперативним видаленням. Спадковість не обтяжена. Алергічних реакцій не було. Парентеральні втручання за останніх 6 місяців проводили одноразовими шприцами.

Результати об'єктивного обстеження. Загальний стан: середньої важкості. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне. Будова тіла – правильна, конституція – нормостенічна. Зріст – 164 см, маса – 74 кг. Шкіра – волога, звичайного кольору, сліди розчухування на гомілкках і кистях рук; видимі слизові оболонки – субіктеричні, вологі. Периферійні лімфатичні вузли не пальпуються.

Дихання через ніс вільне; виділень із носа немає. Грудна клітка правильної форми, симетрична. Дихання – змішане. Голосове тремтіння – середньої інтенсивності; перкуторний звук ясний легеневого; аускультация легень: дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються.

Ділянка серця без змін; верхівковий поштовх у V міжребер'ї на 1,5 см досередини від лівої серединно-ключичної лінії, середньої сили, резистентний. Пульс – на променевих артеріях однаковий, 68 за 1 хв, ритмічний.

Частота серцевих скорочень – 68/хв. Артеріальний тиск – 140/85 мм рт. ст. Перкуторно: межі серця не розширені. Аускультация серця: тони серця ритмічні, звучні, чисті, додаткові шуми не вислуховуються.

Язик – вологий, з білим нашаруванням; зуби потребують санації. Живіт – м'який, піддутий, під час пальпації чутливий у правому і лівому підребер'ї; аускультативно – ослаблені перистальтичні шуми. Печінка пальпується на 3,0–4,0 см нижче від краю реберної дуги, розміри за М. Г. Курловим 13×10×9 см; селезінка пальпується, збільшена, приблизно на 2,0 см виступає нижче від краю реберної дуги. Симптом Ф. І. Пастернацького негативний з обох боків. Периферійні набряки відсутні. Конфігурація суглобів не змінена, активні й пасивні рухи у повному обсязі. М'язи розвинуті задовільно. Поведінка адекватна, орієнтація в просторі та часі не порушена. Щитоподібна залоза не болюча, не збільшена.

Пацієнтові проведено лабораторно-інструментальні обстеження: 1) у загальному аналізі крові – зменшення вмісту гемоглобіну (90,0 г/л); 2) у загальному аналізі сечі – сліди білка, скупчення лейкоцитів до 15,0 в полі зору, бактерії +, поодинокі оксалати; 3) у копрограмі – кал неоформлений, реакція на приховану кров позитивна, помірна креаторея, помірна кількість рослинної клітковини, що не перетравлюється, значна кількість жирних кислот, невелика кількість мила, незначна кількість грибка; 4) у біохімічному аналізі крові – збільшення концентрації загального білірубину (27,6 мкмоль/л), прямого білірубину (13,8 мкмоль/л), показників тимолової проби (13,0), вмісту АСТ (61,0 од/л), γ -ГТП (573,0 од/л), зменшення вмісту альбуміну (до 46,2 %), збільшення γ -глобуліну (до 25,0 %); 5) у коагулограмі – здовження протромбінового часу (18,0 с) та INR (1,34), зниження протромбінового індексу (до 72,0 %). Хворому проведено імуноферментне дослідження сумарних антитіл до HCV (не виявлено), HBsAg (не виявлено), HBeAg (не виявлено), HBsAg (не виявлено). Аналіз сечі за А. З. Нечипоренком – без відхилень від норми.

На електрокардіограмі – ймовірна гіпертрофія лівого передсердя. УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена на 4,0 см, структура неоднорідна, ехогенність підвищена; ворітна вена – 14,0–15,0 мм; жовчехід – 5,0; жовчевий міхур застійний, стінка – 5,0–6,0 мм, без конкрементів; підшлункова залоза: структура неоднорідна, ехогенність підвищена, контур горбистий; селезінка – 209,0×85,0 мм; v. lienalis – 13,0 мм. Езофагогастроуденофіброскопія – варикозне розширення вен стравоходу: II ступеня; вогнищева гастропатія; папульозний бульбіт. Ультразвукове доплерофлуометричне обстеження судин черевної порожнини – портальна гіпертензія: II ступеня.

Консультації суміжних спеціалістів: невропатолог – дисциркуляторна енцефалопатія: I ступеня; токсична полінейропатія нижніх кінцівок, I ступеня, з больовим синдромом; офтальмолог – центральна дегенерація сітківки обох очей; дерматолог – оніхомікоз із переходом на гладку шкіру; стоматолог

– хронічний періодонтит 4-го верхнього правого зуба.

Для вивчення КФО і стану кісткової тканини у цього пацієнта визначено в крові концентрацію йонізованого кальцію – 1,22 ммоль/л (N 1,15–1,27 ммоль/л), загального кальцію – 2,33 ммоль/л (N 2,15–2,50 ммоль/л), фосфору – 1,61 ммоль/л (N 0,87–1,45 ммоль/л), вітаміну D – 25,6 нг/мл (N 30,0–100,0) нг/мл), ПТГ – 33,8 пг/мл (N 15,0–65,0 пг/мл), ОК – <2,0 нг/мл (N 2,0–22,0 нг/мл), маркер формування кісткового матриксу Total P1NP – 92,27 нг/мл (N 16,27–73,87 нг/мл), маркер кісткової резорбції β -CrossLaps – 0,186 нг/мл (N до 0,700 нг/мл) і проведено УЗДМ, за результатами якої виявлено ультразвукові ознаки остеопорузу (індекс якості кістки – 52,8; T-Score – -2,8; Z-Score – -2,0; швидкість проходження ультразвукової хвилі через кісткову тканину – 1467,4 м/с; широкосмугове послаблення ультразвуку – 27,5 дБ/МГц; T-коефіцієнт – 50,3 %; Z-коефіцієнт – 57,4 %).

На основі отриманих результатів обстеження хворому поставлено клінічний діагноз: «Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології, II стадія: 2-й ступінь ушкодження печінки (печінково-клітинна недостатність 2-го ступеня; портальна гіпертензія 2-го ступеня), з ураженням центральної і периферійної нервової системи (дисциркуляторна енцефалопатія: I ступеня; токсична полінейропатія нижніх кінцівок: I ступеня, з больовим синдромом); травної системи (варикозне розширення вен стравоходу: II ступеня; стан після кровотечі (2016 р.); вогнищева гастропатія; папульозний бульбіт); системи кровотворення (хронічна анемія середнього ступеня важкості, коагулопатія); кістково-суглобової системи (остеопороз); швидкий перебіг із негативною динамікою, ФКЦХ II; хронічний панкреатит у фазі загострення, НТ II ступеня; хронічний холецистит: некалькульозний, у фазі ремісії; хронічний періодонтит 4-го верхнього правого зуба. Центральна дегенерація сітківки обох очей. Оніхомікоз із переходом на гладку шкіру. ФКТХ II».

Пацієнтові призначено комплексне патогенетичне лікування з урахуванням ушкодження кістково-суглобової системи, що сприяло поліпшенню його стану та зменшення болю у нижніх кінцівках.

Висновки. Вивчення стану кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки вимагає застосування методів діагностики, які будуть безпечними та інформативними, використовуватимуться на будь-якій стадії захворювання, допоможуть у виборі лікувальної тактики.

Примітки: ФКЦХ – функціональний клас цирозного хворого; ФКТХ – функціональний клас терапевтичного хворого.

Список літератури

1. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–37 (Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Guta SI. Comparative evaluation of bone mineral density based upon the results of ultrasound osteodensitometry, X-ray osteodensitometry, and dual-energy X-ray absorptiometry tests in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Lviv Clinical Bulletin. 2017;1(17):32-37). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
2. Багрова СГ. Остеопороз в онкологической практике: современные подходы к лекарственной коррекции. Онкогинекология. 2015;1:55–62 (Bagrova SG. Osteoporosis in cancer practice and beyond: modern approaches to the drug treatment. Oncogynecology. 2015;1:55-62) (Russian)
3. Борсуков АВ, Моисеев ДО. Возможности ультразвуковой денситометрии в клинической оценке течения цирроза печени. Медицинский алфавит. 2010;1(6):36–40 (Borsukov AV, Moiseev DO. The opportunities of ultrasound densitometry in clinical assessment of the liver cirrhosis. Medical Alphabet. 2010;1(6):36-40) (Russian).
4. Волков ММ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. Нефрология. 2010;14(1):91–103 (Volkov MM, Kayukov IG, Smirnov AV. Phosphorus-calcium metabolism and its regulation. Nephrology. 2010;14(1):91-103) (Russian)
5. Головач ІЮ. Новая цель таргетной терапии остеопороза – ингибитор RANKL деносуаb. Український ревматологічний журнал. 2013;1(51):12–20 (Golovach IYu. New goal of osteoporosis targeted therapy – the RANKL inhibitor denosumab. Ukrainian Rheumatologist Journal. 2013;1(51):12-20) (Ukrainian)
6. Головач ІЮ. Реализация принципа индивидуализации лечения пациентов с остеопорозом при специфических клинических сценариях. Український ревматологічний журнал. 2015;3(61):4–9 (Golovach IYu. Realization of the principle of individualization osteoporosis treatment for specific clinical scenarios. Ukrainian Rheumatologist Journal. 2015;3(61):4-9) (Ukrainian)
7. Головач ІЮ. Склеростин и его ингибиторы – новая концепция в лечении заболеваний костей: известное прошлое, многообещающее будущее. Фарматека. 2015;5(298):72–77 (Golovach IYu. Sclerostin and its inhibitors - a new concept in the treatment of bone diseases: a well-known past, a promising future. Pharmateca. 2015;5(298):72-77) (Russian)
8. Горещкая МВ. Синтетическая функция печени и гуморальные факторы иммунитета. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2008;2(22):7–11. (Goretskaya MV. Synthetic function of the liver and humoral factors of the immune system. Educational Establishment Grodno State Medical University. 2008;2(22):7-11) (Russian)
9. Дроздов В, Эмбутниекс Ю. Эффективность и безопасность лечения остеопении и остеопороза бифосфонатами. Врач. 2010;5:67–71 (Drozdov V, Embutnieks Yu. The efficiency and safety of biphosphonate treatment for osteopenia and osteoporosis. The Doctor. 2010;5:67-71) (Russian)
10. Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):382–389 (Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Digestive comorbidity in patients with rheumatic diseases: not only NSAID-induced gastropathy. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):382-389) (Russian)
11. Коваленко ВМ, Поворозник ВВ. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: метод. рекомендації. К., 2010. 50 с. (Kovalenko VM, Povoroznyuk VV. Recommendations for diagnosis, prevention and treatment of systemic osteoporosis in postmenopausal women: methodological guidelines. K., 2010. 50 p.) (Ukrainian)
12. Масалова НН, Захаренко РВ. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2009;2:122–125 (Masalova NN, Zakharenko RV. Normal calcium-phosphor and bone metabolism and its disorders in thyroid dysfunction. Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal. 2009;2:122-125) (Russian)
13. Митник ЗМ, Головач ІЮ. Кальцій-фосфорний обмін, стан кальційрегулювальних гормонів і кістковий метаболізм при алкогольній хворобі печінки. Сучасна гастроентерологія. 2009;4(48):32–37 (Mytnyk ZM, Golovach IYu. Calcium and phosphorus metabolism, bone turnover and the state of calcium regulated hormones in patients with alcoholic liver disease. Contemporary Gastroenterology. 2009;4(48):32-37) (Ukrainian)
14. Митник ЗМ, Головач ІЮ. Развитие вторичного гиперпаратиреоза у хворих на цирроз печінки та стан мінеральної щільності кісткової тканини. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2006;2(4):59–64 (Mytnyk ZM, Golovach IYu. Development of secondary hyperparathyroidism in patients with cirrhosis of the liver and condition of mineral density of bone tissue. International Journal of Endocrinology. 2006;2(4):59-64) (Ukrainian)
15. Поворозник ВВ, Балацька НІ. Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу. Мистецтво лікування. 2013;2–3(98–99):12–14 (Povoroznyuk VV, Balacka NI. The role of markers of bone remodeling in diagnosing systemic osteoporosis. Art of Treatment. 2013;2-3(98-99):12-14) (Ukrainian)
16. Поворозник ВВ, Григор'єва НВ, Поворозник ВасВ. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;4(12):5–12 (Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Povorozniuk VasV. Ultrasound densitometry in the evaluation of structural and functional status of bone tissue. Pain Joints Spine. 2013;4(12):5-12) (Ukrainian)
17. Поворозник В, Григор'єва НВ, Kanis J, McCloskey E, Johansson H. Українська версія FRAX: від створення до валідації. Боль. Суставы. Позвоночник. 2016;3(23):5–14 (Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. Ukrainian version of FRAX: from creation to validation. Pain Joints Spine. 2016;3(23):5-14) (Ukrainian)
18. Синенький ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту і шляхи його корекції. Львівський клінічний вісник. 2017;4(20):15–24 (Synenkyi OV. The influence of vitamin d deficiency on the rheumatoid arthritis activity and the ways of its corrections. Lviv Clinical Bulletin. 2017;4(20):15-24) (Ukrainian)
19. Топчеева ОН. 2-е место в конкурсе молодых ученых НОГР за 2010 г. Печеночная остеодистрофия у больных циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;6:89–94 (Topcheeva ON. The 2-nd place in the competition of young scientists of the NGO in 2010. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;6:89-94) (Russian)

20. Чиркин АА. Молекулярные механизмы повреждения печени. Иммунология, аллергология, инфектология. 2000;1:27–34 (Chirkin AA. Molecular mechanisms of liver damage. Immunology, Allergology, Infectology. 2000;1:27-34) (Russian)
21. Baccaro LF, Boin IF, Pedro AO, Costa-Paiva L, Leal AL, Ramos CD, Pinto-Neto AM. Decrease in bone mass in women after liver transplantation: associated factors. *Transplant Proc.* 2011;43:1351-1356. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.02.027>
22. Bansal RK, Kumar M, Sachdeva PRM, Kumar A. Prospective study of profile of hepatic osteodystrophy in patients with non-cholestatic liver cirrhosis and impact of bisphosphonate supplementation. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(1):77-83. <https://doi.org/10.1177/2050640615584535>
23. Bonewald LF. Osteocytes. In: Rosen CJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 8th edn. Wiley-Blackwell, Iowa. 2013;34-41.
24. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, Stanzial A, Ferrari S, Gandini G et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23(3):124-127.
25. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J.* 2015;45(12):1230-1235. <https://doi.org/10.1111/imj.12866>
26. Collier J. Bone disorders. *Cirrhosis: A practical guide to management* (eds Lee SS, Moreau R). 2015;Chapter 25:283-290.
27. Collier JD, Ninkovic M, Compston J E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50(1):i1-i9.
28. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-1543.
29. Culafic-Vojinovic V, Culafic D, Ignjatovic S, Petakov M, Nikolic Marina D et al. The clinical importance of biochemical bone markers in patients with alcoholic and viral liver cirrhosis. *J Med Biochem.* 2014;33(2):149-155.
30. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest.* 2000;106(7):887-895. <https://doi.org/10.1172/JCI10483>
31. Davies M, Mawer EB, Klass HJ, Lumb GA, Berry JL, Warnes TW. Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis. Response to orally administered vitamin D3. *Dig Dis Sci.* 1983;28(2):145-153. <https://doi.org/10.1007/BF01315144>
32. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med.* 1989;110(6): 430-436. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-6-430>
33. Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med.* 2017;23(9):1072-1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4385>
34. Fisher L, Fisher A. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase (GGT) activity and indices of iron metabolism with bone-mineral parameters in orthogeriatric patients. *J Biomedical Sci.* 2016;5(4). <https://doi.org/10.4172/2254-609X.100040>
35. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology.* 1998;28(3):695-699. <https://doi.org/10.1002/hep.510280315>
36. Gatta A, Verardo A, Pascoli MD, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):185-191. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.3.185>
37. Ge JR, Xie LH, Chen J, Li SQ, Xu HJ, Lai YL et al. Liuwei Dihuang Pill () treats postmenopausal osteoporosis with Shen (Kidney) yin deficiency via Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signal pathway by up-regulating cardiostrophin-like cytokine factor 1 expression. *Chin J Integr Med.* 2016;1-8.
38. Giouleme OI, Vyzantiadis TA, Nikolaidis NL, Vasiliadis TG, Papageorgiou AA, Eugenidis NP et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology.* 2006;53(72):938-943.
39. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1639-1643. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i13.1639>
40. Grey A, Mitnick M-A, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology.* 1999;140(10):4683-4690. <https://doi.org/10.1210/endo.140.10.7036>
41. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, Chan I, Cheung A, Gow PJ et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol.* 2012;77(2):323-328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04347.x>
42. Guanabens N, Monegal A, Muxi A, Martinez-Ferrer A, Reyes R, Caballería J et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1481-1487. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1756-1>
43. Guanabens N, Monegal A, Cerdá D, Muxi A, Gifre L, Peris P et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(6):2070-2078. <https://doi.org/10.1002/hep.26466>
44. Guanabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(6):438-445. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.03.007>
45. Guanabens N, Ruiz-Gaspà S, Gifre L, Miquel R, Peris P, Monegal A et al. Sclerostin expression in bile ducts of patients with chronic cholestasis may influence the bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1725-1733. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2845>
46. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):1967-1977. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3512-z>
47. Hajiabbasi A, Shafaghi A, Fayazi HS, Masooleh IS, Emami MHH, Parsa PG et al. The factors affecting bone density in cirrhosis. *Hepat Mon.* 2015;15(4):e26871. [https://doi.org/10.5812/hepatmon.15\(4\)2015.26871](https://doi.org/10.5812/hepatmon.15(4)2015.26871)
48. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):128-135. <https://doi.org/10.1177/2042018816641351>
49. Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita S, Nimura Y, Tatsumi S, Katagiri N et al. Overexpression of γ -glutamyltransferase in transgenic mice accelerates bone resorption and causes osteoporosis. *Endocrinology.* 2007;148(6):2708-2715. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0215>

50. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2581-2586. <https://doi.org/10.1172/JCI117959>
51. Kawazoe Y, Miyauchi M, Nagasaki A, Furusho H, Yanagisawa S, Chanbora C et al. Osteodystrophy in Cholestatic liver diseases is attenuated by anti- γ -glutamyl transpeptidase antibody. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0139620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139620>
52. Kinyó Á, Belső N, Nagy N, Pálvölgyi A, Nagy I, Korom I et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome with persistent autoimmune hepatitis. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):205-206. <https://doi.org/10.2340/00015555-1014>
53. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JL. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*. 1991;13(2):267-276. <https://doi.org/10.1002/hep.1840130211>
54. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
55. Klein S, Rick J, Lehmann J, Schierwagen R, Schierwagen IG, Verbeke L et al. Janus-kinase-2 relates directly to portal hypertension and to complications in rodent and human cirrhosis. *Gut*. 2017;66(1):145-155. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309600>
56. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J, Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr*. 2013;13(1):36. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-36>
57. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol*. 2003;176(3):339-348. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760339>
58. Krol C, Meiland D, Dekkers O, van der Veer E, Kroon H, Rabelink T et al. Pitfalls in the interpretation of bone turnover markers in liver transplantation. *Endocrine Abstracts*. 2015;37:EP226. <https://doi.org/10.1530/endoabs.37.EP226>
59. Krzyzanowska P, Drzymała-Czyż S, Pogorzelski A, Duś-Żuchowska M, Skorupa W, Bober L et al. Vitamin K status in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2017; 49(6):672-675. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.155>
60. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, Traussnigg S, Langer FB, Schindler K et al. Prevalence of liver fibrosis and its association with non-invasive fibrosis and metabolic markers in morbidly obese patients with vitamin D deficiency. *Obes Surg*. 2016;26(10):2425-2432. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2123-2>
61. Martinez-Ferrer A, Reyes R, Monegal A, Muxi A, Caballeria J, Peris P et al. Patients with ascites have false values of bone mineral density at the central skeleton. A prospective study. *J Hepatol*. 2010;52:S331.
62. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
63. McGee-Lawrence ME, Hamrick MW. Control of bone homeostasis by the Wnt inhibitor sclerostin. *Curr Mol Bio Rep*. 2016;2(3):141-148. <https://doi.org/10.1007/s40610-016-0040-8>
64. Melkko J, Hellevik T, Risteli L, Risteli J, Smedsrød S. Clearance of NH₂-terminal propeptides of types I and III Procollagen is a physiological function of the scavenger receptor in liver endothelial cells. *J Exp Med*. 1994;179(2):405-412. <https://doi.org/10.1084/jem.179.2.405>
65. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y>
66. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, De Osaba MM et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*. 2001;12(6):484-492. <https://doi.org/10.1007/s001980170094>
67. Nakchbandi IA, Lang R, Kinder B, Insogna KL. The role of the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin cytokine system in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):967-973. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1645>
68. Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9427-9438.
69. Nakchbandi IA, Van Der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2009;6(11):660-670. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.166>
70. Nishiguchi S, Shimoi S, Kurooka H, Tamori A, Habu D, Takeda T et al. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2001; 35(4):543-545. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00133-7)
71. Okabe R, Inaba M, Nakatsuka K, Miki T, Naka H, Moriguchi A et al. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy; comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(2):127-131. <https://doi.org/10.1007/s00774-003-0460-4>
72. Pan WL, Chen PL, Lin CY, Pan YC, Ju YR, Chan CP et al. Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1089-1093. <https://doi.org/10.2147/CIA.S141753>
73. Parés A, Guanabens N. Bone disease in patients with cirrhosis. In *Complications of Cirrhosis*. 2015;295-305. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13614-1_31
74. Patel N, Munoz SJ. Bone disease in cirrhosis. *Clinical Liver Disease*. 2015;6(4):96-99. <https://doi.org/10.1002/cld.498>
75. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(1-2):8-15. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1127-1>
76. Pavel OR, Popescu M, Novac L, Mogoantă L, Pavel LP, Vicaș RM et al. Postmenopausal osteoporosis – clinical, biological and histopathological aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(1):121-130.
77. Qvist P, Petersen KR, Jespersen J, Vinberg N, Christiansen C. Lack of hepatic metabolism of C-telopeptides of type I collagen. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1):344-347. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.003>

78. Raszeja-Wyszomirska J, Kucharski R, Kotarska K, Zalewska M, Miazgowski T. The impact of osteoporosis on health-related quality of life in patients after liver transplantation – a pilot study. *Prz Gastroenterol.* 2015;10(4):215-221. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.52343>
79. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, Lim SK, Kim SH. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(5):545-549. <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0524-z>
80. Ruellas O, Martins A, Peruzzo DC, Napimoga MH. Managing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with xenografts: a case report. *Clin Case Rep.* 2017;5(8):1395-1400. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1085>
81. Santos LAA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1-12.
82. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014;3. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>
83. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-1443. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>
84. Smith DL, Shire NJ, Watts NB, Schmitter T, Szabo G, Zucker SD. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):105-113. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2005.10.001>
85. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepat.* 2003;38(4):395-400. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00435-X)
86. Tanaka M, Itoh S, Yoshioka T, Yamashita K. The therapeutic effectiveness of the coadministration of weekly risedronate and proton pump inhibitor in osteoporosis treatment. *J Osteoporos.* 2014;2014:607145. <https://doi.org/10.1155/2014/607145>
87. Van Leeuwen J, van Driel M, van den Bemd G, Pols H. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2001;11(1-3):199-226. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v11.i1-3.100>
88. Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, Tougas G, Vainer B, Karsdal MA. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010;3(1):5. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-3-5>
89. Wang D, Yin J, Dong R, Zhao J, Wang Q, Wang N et al. Inhibition of Janus kinase-2 signalling pathway ameliorates portal hypertensive syndrome in partial portal hypertensive and liver cirrhosis rats. *Dig Liver Dis.* 2015;47(4):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.12.017>
90. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013;11:201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
91. Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, Karaman A, Torun E, Kula M et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(12):1206-1212. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834cd6f6>
92. Zhou X, Gu Y, Xiao H, Kang N, Xie Y, Zhang G et al. Combining Vγ9Vδ2 T cells with a lipophilic bisphosphonate efficiently kills activated hepatic stellate cells. *Front Immunol.* 2017;8:1381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01381>

Стаття надійшла до редакції журналу 16 березня 2018 р.

Особливості кальцієво-фосфорного обміну і стану кісток у хворих на цироз печінки: діагностика та принципи диференційованого лікування (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, М. Л. Фармага

Вступ. Порушення кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини, що є основною причиною виникнення спонтанних переломів і обмеження рухової діяльності у хворих на цироз печінки, вимагає глибшого розуміння етіології та патогенезу, застосування лабораторно-інструментальних методів діагностики з урахуванням чинників ризику та призначення ефективного лікування, з метою поліпшити якість життя. Проведення додаткових досліджень дасть поштовх до пошуку нових методів лікування не тільки окремих нозологій, але й ко- і поліморбідних захворювань та сприятиме зменшенню ятрогенного впливу від застосування медичних засобів.

Мета. Здійснити огляд літератури, присвяченої особливостям кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на цироз печінки, методам діагностики та принципам диференційованого лікування, описати клінічний випадок.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей кальцієво-фосфорного обміну та стану кісток у хворих на цироз печінки, методів діагностики та принципів диференційованого лікування, описано клінічний випадок.

Результати. Огляд літератури демонструє важливість і актуальність проблеми вивчення кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки. В описаному клінічному випадку у хворого на цироз печінки дігностовано остеопороз, підтверджений за допомогою ультразвукової денсито-

метрії та дослідження кальцієво-фосфорного обміну і стану кісткової тканини шляхом визначення в крові вмісту загального кальцію, йонізованого кальцію, фосфору, вітаміну D, паратгормону та маркерів кісткового метаболізму (β -crossLaps, P1NP, остеокальцину).

Висновки. Вивчення стану кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки вимагає застосування методів діагностики, які будуть безпечними та інформативними, використовуватимуться на будь-якій стадії захворювання, допоможуть у виборі лікувальної тактики.

Ключові слова: цироз печінки, остеопороз, остеопенія, печінкова остеодистрофія, денситометрія, P1NP, остеокальцин, β -crossLaps, кальцій, фосфор, вітамін D, паратироїдний гормон.

Peculiarities of Calcium-Phosphorus Metabolism and Bone State in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnosis and Principles of Differential Treatment (Literature Review and Clinical Case Description)

N. Drobinska, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, M. Farmaha

Introduction. The disorders of calcium-phosphorus metabolism and bone tissue state, which are the main cause of spontaneous fractures and motor activity disorders in patients with liver cirrhosis, they require deeper understanding of etiology and pathogenesis, the use of laboratory-instrumental methods of diagnosis, taking into account risk factors and prescribing of the effective treatment to improve the quality of life. Conducting the additional studies will give impetus to the search for new methods of treatment of not only individual nosologies, but also co-and polymorbid diseases and will help to reduce the effect of radiation from the use of medications. Aim. To make the literature review devoted to the peculiarities of calcium-phosphorus metabolism and the state of bones in patients with liver cirrhosis, methods of diagnostics and the principles of differentiated treatment, to describe the clinical case.

Materials and Methods. The content analysis, the method of system and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying the actual scientific studies of the peculiarities of calcium-phosphorus metabolism and the state of bones in patients with liver cirrhosis, methods of diagnostics and the principles of differentiated treatment are described.

Results. The review of the literature shows the importance and urgency of the problem of studying calcium-phosphorus metabolism and the state of bone tissue in patients with cirrhosis of the liver. Mechanisms leading to pathological changes in bone tissue in such patients has been insufficiently studied. Nevertheless, there are number of common factors affecting bone metabolism: malformation of calcium and vitamin D, vitamin K deficiency, hormonal disregulation, cytokine release, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) deficiency, etc. All efforts in the treatment are aimed at minimizing the loss of bone mass, preventing the fractures and kneading bone pain. First of all, it's important to persuade the patient to stop smoking and drink alcohol, exercise regularly, and maintain a balanced diet with high levels of calcium and vitamin D. In the described clinical case, the patient with cirrhosis of the liver is diagnosed with osteoporosis confirmed by ultrasound densitometry and examination of calcium-phosphorus metabolism and bone tissue state by measuring the content of total calcium, ionized calcium, phosphorus, vitamin D, parathyroid hormone and markers of bone metabolism (β - crossLaps, P1NP, osteocalcin).

Conclusions. The study of the state of calcium-phosphorus metabolism and the state of bone tissue in patients with liver cirrhosis requires the use of safe and informative diadynamic methods that will be used at any stage of the disease and will help in choosing the therapeutic tactics.

Keywords: liver cirrhosis, osteoporosis, osteopenia, hepatic osteodystrophy, densitometry, P1NP, osteocalcin, β -crossLaps, calcium, phosphorus, vitamin D, parathyroid hormone.