

DOI: 10.26693/jmbs06.06.100

УДК 616.36-003.826-085

Ждан В. М., Іваницький І. В., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М.

## ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ФІБРОЗОМ ПЕЧІНКИ

Полтавський державний медичний університет,  
Україна

**Мета:** дослідити вплив золендронової кислоти на мінеральну щільність кісток у пацієнток із остеопорозом та фіброзними змінами печінки, обумовленими стеатогепатитом

**Матеріали та методи.** В дослідженні прийняли участь 28 пацієнток із середнім віком  $55,3 \pm 4,7$  років із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки. Усі досліджені пацієнтки знаходились у менопаузі із середнім строком  $7,8 \pm 3,5$  років. Для включення в дослідження усім пацієнткам виключали наявність супутніх захворювань.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE. У дослідження включали пацієнток із фіброзом печінки F1 – F3 по METAVIR. Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії.

**Результати.** Початковий рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив  $8,52 \pm 1,12$  кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 – F3 за METAVIR. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 20 пацієнток, у 8 пацієнток відмічалося поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав  $-2,25 \pm 0,2$ , середній критерій Т шийки стегна  $-1,9 \pm 0,3$ ;

З метою збереження та відновлення мінеральної щільності кісткової тканини цим пацієнткам рекомендували зменшити до мінімуму фактори, що сприяють втраті кісткової маси, в основному шляхом припинення вживання алкоголю та куріння. Пацієнткам було рекомендовано як можна більше фізичних навантажень під наглядом лікаря-реабілітолога, особливо вправи, спрямовані на поліпшення механіки хребта.

Через 1 рік після введення 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно та щоденного прийому 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив  $7,69 \pm 1,14$  кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 – F3 за METAVIR та, не зважаючи на помірне зниження показників, не мало статистично значимої відмінності. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хреб-

та було діагностоване у 19 пацієнток, у 9 пацієнток відмічалося поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав  $-1,1 \pm 0,3$  ( $p=0,032$ ), середній критерій Т шийки стегна  $-0,9 \pm 0,3$  ( $p=0,029$ ).

Проведене дослідження рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази не виявило жодних відхилень від норми.

Після введення золендронової кислоти у 7 пацієнток відмічалося підвищення температури до фебрильних показників протягом 2-3 днів. У жодної з пацієнток протягом періоду спостереження не було виявлено ознак переломів кісток будь-якої локалізації.

**Висновки.** Введення золендронової кислоти пацієнткам із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини на фоні фіброзних змін печінкової тканини, обумовлених стеатогепатитом є безпечним та високоефективним.

**Ключові слова:** остеопороз, фіброз печінки, еластометрія, денситометрія, золендронна кислота.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації № 0118 U004461.

**Вступ.** Зниження мінеральної щільності кісток у пацієнток із хронічними захворюваннями печінки на сьогоднішній день активно досліджується в усьому світі.

Стан мінеральної щільності кісткової тканини підтримується балансуванням між двома протилежними процесами: резорбцією кістки, яка викликається остеокластами та утворенням кісткової тканини, яке відбувається за рахунок остеобластів. Як наслідок, якщо резорбція перевищує утворення, розвивається втрата кісткової тканини та остеопороз. Механізми, що призводять до остеопорозу при захворюваннях печінки до кінця не з'ясовані [1]. Деякі дослідження вказують на збільшення кісткової резорбції, хоча більшість досліджень вказує на зменшення утворення кісткової тканини.

Порушення функції остеобластів в даному випадку може бути результатом зниження трофічних факторів, або наслідком впливу холестази, включаючи підвищення рівня білірубіну та жовчних кислот. Встановлено, що ступінь порушення мінеральної щільності кісткової тканини є пропорційним до тяжкості порушення функції печінки та вираженості холестази [2]. Інші стани, включаючи низький рівень вітаміну D, низький рівень статевих гормонів, а також незбалансоване харчування можуть сприяти прогресуванню зниження мінеральної щільності кісток у пацієнок з захворюваннями печінки. Більш того, зменшення мінералізації кісткової тканини у хворих на алкоголізм асоціювалось із низьким вмістом остеокальцину в сироватці крові під час прийому алкоголю, яке нормалізувалось при утриманні від вживання алкоголю [1]. Також дефіцит вітаміну K, який відмічається у пацієнок із захворюваннями печінки, розглядається як ще один фактор патогенезу остеопорозу, оскільки вітамін K опосередковує карбоксилювання залишків глутамілу в кісткових білках, таких як остеокальцин.

Враховуючи патогенетичні зв'язки, у пацієнок з хронічними захворюваннями печінки необхідно оцінювати наявність факторів ризику остеопорозу, а саме: хронічне вживання алкоголю, куріння, зниження індексу маси тіла більше  $19 \text{ кг/м}^2$ , чоловічий гіпогонадизм, рання менопауза, вторинна аменорея більше шести місяців, сімейний анамнез остеопоротичних переломів та лікування глюкокортикоїдами (5 мг/день преднізолону або більше протягом більше трьох місяців).

Існує консенсус щодо того, що визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) шляхом денситометрії слід проводити у пацієнок з попередніми низькоенергетичними переломами, анамнезом вживання глюкокортикоїдів [3]. Крім того, необхідним є вимірювання МЩКТ у пацієнок з холестатичними захворюваннями або у пацієнок, які мають фактори ризику, у пацієнок за наявності цирозу, а також після трансплантації. Денситометричне дослідження МЩКТ у цих випадках слід проводити кожні два-три роки за умови перебування показників попереднього вимірювання у межах норми для виключення значної втрати мінеральної щільності кісткової тканини. Однак за умови наявності клінічних станів, пов'язаних зі швидкою втратою кісткової маси, наприклад у пацієнок з холестазом та більш ніж одним фактором ризику остеопорозу, а також за умови нещодавнього призначення високих доз кортикостероїдів, денситометричні дослідження слід виконувати з проміжком у один рік. Цей графік також рекомендується при високих стадіях цирозу та у пацієнок, які є кандидатами на трансплантацію печінки [4]. Денситометрія та рентгенологічне дослідження

грудного та поперекового відділів хребта повинні також проводитись всім пацієнткам перед трансплантацією печінки [3].

Необхідно пам'ятати про можливість виникнення похибок при денситометрії та визначенні кісткових маркерів у пацієнок із патологією печінки. Маркери кісткового обміну, пов'язані із колагеном, не відображають відновлення кісткової тканини, оскільки на них впливає порушення обміну колагену внаслідок ураження печінки [3, 4]. Крім того, показники МЩКТ, отримані методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) у пацієнок з асцитом можуть бути хибно зниженими [5].

Оскільки хворі з прогресуючим захворюванням печінки часто мають слабкий апетит і дисбаланс у отриманні основних та допоміжних харчових речовин, слід контролювати дотримання цими пацієнтками режиму харчування та формування дієтичних навичок. Необхідно регулярно вживання препаратів кальцію (1000-1500 мг/добу) та вітаміну D (400-800 МО/добу). Слід бути особливо обережними при дотриманні цієї терапії пацієнтками, які отримують смоли, такі як холестирамін, оскільки їх введення може зменшити поглинання вітаміну D кишечником [6, 7]. Хоча кальцій і вітамін D є рекомендованими добавками, на сьогоднішній день немає даних, що підтверджують ефективність цих добавок у запобіганні втраті кісткової маси у пацієнок із захворюваннями печінки.

У пацієнок із захворюваннями печінки запропоновано використання різних ліків від остеопорозу, але більшість досліджень включали невелику кількість пацієнок, що обумовлює відсутність консенсусу з цього питання [8, 9].

Немає рекомендацій щодо визначення своєчасності початку лікування, але пацієнткам із встановленим остеопорозом, із наявністю низькоенергетичних переломів повинно бути проведено лікування для зменшення ризику виникнення повторних переломів. Враховуючи, що пацієнтки з показником Т-критерію нижче -1,5 для поперекового відділу хребта або проксимального відділу стегнової кістки мають високий ризик перелому хребця, необхідно розглядати можливість лікування пацієнок з хронічним холестазом та МЩКТ нижче цього порогу, особливо якщо вони мають додаткові фактори ризику остеопорозу. Так само, раціонально починати антиостеопоротичну терапію пацієнткам після трансплантації печінки і до трансплантації, за умови діагностики остеопорозу [3].

Бісфосфонати - антикатаболічні препарати, які збільшують кісткову масу та зменшують частоту переломів при постменопаузальному остеопорозі [10]. Їх вплив на перебіг захворювань печінки на сьогоднішній день не повністю визначений в осно-

вному через невелику кількість досліджень та невелику кількість пролікованих пацієнток [5, 6, 8, 9].

**Метою дослідження** стало вивчення впливу золендронової кислоти на мінеральну щільність кісток у пацієнток із остеопорозом та фіброзними змінами печінки, обумовленими стеатогепатитом.

**Матеріал та методи дослідження.** Було обстежено 28 пацієнток із середнім віком  $55,3 \pm 4,7$  років із зниженням МЩКТ, неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки. Дослідження проводились на базі науково-практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Для включення в дослідження усім пацієнткам виключали наявність вірусних гепатитів В, С, у дослідження включали пацієнток із нормальними значеннями аланін та аспартатамінотрансферази для виключення псевдопозитивної діагностики фіброзу печінки внаслідок ущільнення печінкової тканини на фоні запалення. Усі досліджені пацієнтки знаходились у менопаузі із середнім строком  $7,8 \pm 3,5$  років. В усіх пацієнток виключалась наявність хронічних ревматологічних захворювань, ендокринологічної патології, яка б могла вплинути на мінеральну щільність кісток. Пацієнтки із вузловими утвореннями щитовидної залози та нормальними показниками гормонального фону були включені у дослідження.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5 МГц на ультразвуковому сканері Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідження включали пацієнток із фіброзом печінки F2 – F3 по METAVIR [11].

Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії, що представляє собою трансмісію потоку фотонів двох енергетичних рівнів рентгенівського випромінювання через кістки до детектора з аналізатором. Для визначення мінеральної щільнос-

ті кісток проводили обстеження нижньогрудного та поперекового відділу хребта у прямій проекції, шийок стегнових кісток. Оцінку МЩК хворих проводили за двома критеріями: критерій Т - порівняння виявленої МЩК хворого з нормою, яка відповідає піку кісткової маси (в 30 - 35 років), і критерій Z, що відповідає нормальному значенням МЩК в даній віковій підгрупі. Результати виражалися в стандартних квадратичних відхиленнях (SD): зниження Т-критерію від -1,0, до -2,5 SD відповідало остеопенії, зниження Т-критерію менше -2,5 SD - остеопорозу.

Усі пацієнтки отримували 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно 1 раз на рік, після чого протягом року щоденно отримували 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д. Протягом року за пацієнтками проводилось динамічне спостереження. Повторне обстеження проводилось через 1 рік і включало повторну еластометрію та двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичних програм Statistica 6,0. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для виявлення предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Початковий рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив  $8,52 \pm 1,12$  кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 - F3 за METAVIR. Ізолюване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 20 пацієнток, у 8 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав  $-2,25 \pm 0,2$ , середній критерій Т шийки стегна  $-1,9 \pm 0,3$  (табл. 1, 2).

**Таблиця 1** – Показники мінеральної щільності поперекового відділу хребта у обстежених пацієнток до початку лікування

Ділянка	МЩК (г/см <sup>2</sup> )	Т – рахунок	Z – рахунок
L1	$0,95 \pm 0,06$	$-1,3 \pm 0,2$	$-2,7 \pm 0,4$
L2	$0,91 \pm 0,06$	$-2,2 \pm 0,2$	$-2,7 \pm 0,3$
L3	$0,99 \pm 0,07$	$-2,1 \pm 0,3$	$-1,2 \pm 0,3$
L4	$0,97 \pm 0,08$	$-1,9 \pm 0,2$	$-1,5 \pm 0,2$

**Таблиця 2** – Показники мінеральної щільності стегна у обстежених пацієнток до початку лікування

Ділянка	МЩК (г/см <sup>2</sup> )	T – рахунок	Z – рахунок
Шия	0,75±0,08	- 1,9±0,3	-2,7±0,3
Трикутник Уорда*	0,82±0,07	-3,2±0,2	-2,5±0,3
Вертел	0,99±0,09	-1,7±0,3	-1,2±0,3

**Примітка:** \*Трикутник Уорда відноситься до радіопрозорної області між головними стискаючими, вторинними стискаючими і первинними розтягуючими трабекулами в шийці стегнової кістки.

З метою збереження та відновлення МЩКТ цим пацієнткам рекомендували зменшити до мінімуму фактори, що сприяють втраті кісткової маси, в основному шляхом припинення вживання алкоголю та куріння. Пацієнткам було рекомендовано як можна більше фізичних навантажень під наглядом лікаря - реабілітолога, особливо вправи, спрямовані на поліпшення механіки хребта.

Через 1 рік після введення 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно та щоденного прийому 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив 7,69±1,14 кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 - F3 за METAVIR та не зважаючи на помірне зниження показників не мало статистично значимої відмінності. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 19 пацієнток, у 9 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій T хребців склав -1,1±0,3 (p=0,032), середній критерій T шийки стегна -0,9±0,3 (p=0,029) (табл. 3, 4).

**Таблиця 3** – Показники мінеральної щільності поперекового відділу хребта у обстежених пацієнток через рік лікування

Ділянка	МЩК (г/см <sup>2</sup> )	T - рахунок	Z – рахунок
L1	1,06 ±0,05	-0,9±0,3	-1,2±0,4
L2	1,09±0,03	-1,2±0,3	-1,1±0,5
L3	1,09±0,04	-1,1±0,3	-0,9±0,3
L4	1,07±0,08	-1,1±0,4	-0,8±0,3

**Таблиця 4** – Показники мінеральної щільності стегна у обстежених пацієнток через рік лікування

Ділянка	МЩК (г/см <sup>2</sup> )	T - рахунок	Z – рахунок
Шия	0,91±0,07	- 1,1±0,2	-1,4±0,5
Трикутник Уорда	0,9±0,05	-1,2±0,5	-1,1±0,4
Вертел	0,92±0,04	-1,1±0,4	-0,8±0,3

Проведене дослідження рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази не виявило жодних відхилень від норми.

Після введення золендронової кислоти у 7 пацієнток відмічалось підвищення температури до фебрильних показників протягом 2-3 днів.

У жодної з пацієнток протягом періоду спостереження не було виявлено ознак переломів кісток будь-якої локалізації.

За даними досліджень інших авторів було продемонстровано, що регулярне введення етидронату здатне запобігти втраті кісткової тканини після двох років лікування, а алендронат краще збільшує МЩКТ у пацієнток із первинним біліарним цирозом (ПБЦ), у порівнянні з остеопорозом, який виникає внаслідок інших патологій. Одне плацебо-контрольоване дослідження алендронату (70 мг на тиждень) у пацієнток з ПБЦ також продемонструвало, що алендронат здатний збільшувати кісткову масу після одного року вживання без або з незначними побічними наслідками [2, 12].

Попередні результати порівняння алендронату 70 мг на тиждень проти ібандронату 150 мг на місяць у пацієнток з ПБЦ з остеопорозом або низькою кістковою масою та низькоенергетичними переломами, продемонстрували, що обидва препарати мають подібний вплив на МЩКТ, але прихильність до лікування була вищою при вживанні ібандронату раз у місяць, без несприятливого впливу на печінкові проби. Серйозних несприятливих подій не спостерігалось та можливих шкідливих наслідків алендронату, такого як езофагіт, не було виявлено. Парентеральне введення бісфосфонатів теж продемонструвало високу ефективність у даної когорти пацієнток, про це свідчать результати плацебо-контрольованого дослідження, у якому 90 мг памідронату вводили протягом перших 2 тижнів і через 3 місяці після трансплантації, що дозволило зберегти МЩКТ поперекового відділу хребта протягом першого року без суттєвих побічних ефектів. Однак памідронат не зменшив втрату мінеральної щільності шийки стегнової кістки, а також не впливав на частоту переломів. Також були оцінені алендронат та золендронана кислота у пацієнток після трансплантації печінки. В рандомізованому дослідженні алендронат (70 мг на тиждень) плюс щоденний кальцій і 500 ОД кальцитріолу значно підвищив МЩКТ протягом двох років після трансплантації печінки. Препарат добре переносився без шкідливого впливу на печінку, але не зменшив ризик розвитку переломів [12, 13]. Лікування золендроновією кислотою у пацієнток після трансплантації збільшувало МЩКТ і, головне, у цих пацієнток зменшувалась частота переломів [2].



**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Введення золендронової кислоти пацієнтам із зниженням МЩКТ на фоні фіброзних змін печінкової тканини, обумовлених стеатогепатитом є безпечним та високоефективним. Подальшими

перспективами досліджень є оцінка ефективності та безпечності терапії остеопоротичних змін кісток золендроновою кислотою у пацієнток із фіброзом печінкової тканини, обумовленим вірусними гепатитами.

## References

1. Ciardullo S, Muraca E, Zerbini F, Manzoni G, Perseghin G. NAFLD and Liver Fibrosis Are Not Associated With Reduced Femoral Bone Mineral Density in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13;106(8):e2856-e2865. PMID: 33878156. doi: 10.1210/clinem/dgab262
2. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1423462. PMID: 27840821. PMCID: PMC5093239. doi: 10.1155/2016/1423462
3. Zhdan VM, Ivanytskyi IV. Vplyv terapiyi steatoghepatytu na dynamiku osteopeniyi v zalezhnosti vid stupenya fibrozu pechinky [Influence of Steatoghepatitis Therapy on the Dynamics of Osteopenium Depending on the Liver Fibrous Level]. *Ukr Zh Med Biol Sport.* 2018;3(7):102–106. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.07.102
4. Yeh KT, Yu TC, Lee RP, Wang JH, Liu KL, Peng CH, et al. Hepatic encephalopathy increases the risk of hip fracture: a nationwide cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):779. PMID: 33243187. PMCID: PMC7690159. doi: 10.1186/s12891-020-03811-3
5. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Shylkina LM. Vyrashenist osteopenichnykh zmin v zalezhnosti vid stupenya fibrozu pechinky [The severity of osteopenic changes depending on the degree of liver fibrosis]. *Molodyi vchenyi.* 2018;10(2):470–472. [Ukrainian]
6. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Ishejkina JO. Vyznachennja pokaznikiv mineralnoji shilnosti kistok u pacientiv z fibroznimi zminami parenhimi pechinky [Determination of Indicators of Mineral Bone Density in Patients with Fibrous Changes in Liver Parenchyma]. *Ukr Zh Med Biol Sport.* 2021; 5(6): 158–162. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.05.158
7. Walsh ME, Nerdrum M, Fahey T, Moriarty F. Factors associated with initiation of bone-health medication among older adults in primary care in Ireland. *Age Ageing.* 2021;50(5):1649–1656. PMID: 33693466. PMCID: PMC8437061. doi: 10.1093/ageing/afab033
8. Walsh ME, Fahey T, Moriarty F. Persistence with oral bisphosphonates and denosumab among older adults in primary care in Ireland. *Arch Osteoporos.* 2021 Apr 17;16(1):71. PMID: 33864529. PMCID: PMC8053179. doi: 10.1007/s11657-021-00932-7
9. Saeki C, Saito M, Oikawa T, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(33):4960–4971. PMID: 32952342. PMCID: PMC7476181. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.4960
10. Dobre R, Niculescu DA, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Poiană C. Adherence to Anti-Osteoporotic Treatment and Clinical Implications after Hip Fracture: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021 Apr 24;11(5):341. PMID: 33923261; PMCID: PMC8146075. doi: 10.3390/jpm11050341
11. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303–1329. PMID: 28435467. PMCID: PMC5399595. doi: 10.7150/thno.18650
12. Lima TB, Santos LAA, Nunes HRC, Silva GF, Caramori CA, Qi X, et al. Safety and efficacy of risenedronate for patients with esophageal varices and liver cirrhosis: a non-randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):18958. PMID: 31831865. PMCID: PMC6908659. doi: 10.1038/s41598-019-55603-y
13. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4270. PMID: 31480433. PMCID: PMC6747370. doi: 10.3390/ijms20174270

УДК 616.36-003.826-085

## ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ

**Ждан В. Н., Иваницкий И. В., Бабанина М. Ю., Шилкина Л. М.**

**Резюме.** Цель: исследовать влияние золендроновой кислоты на минеральную плотность костей у пациенток с остеопорозом и фиброзными изменениями печени, обусловленными стеатогепатитом.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 28 пациенток возрастом  $55,3 \pm 4,7$  лет со снижением минеральной плотности костной ткани, неалкогольным стеатогепатозом и фиброзом печени. Все исследованные пациентки были в менопаузе со средним сроком  $7,8 \pm 3,5$  лет. При включении в исследование у всех пациенток исключалось наличие сопутствующих заболеваний.

Степень фиброза печени устанавливали на основе проведения 2D сдвиговолновой эластометрии транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме SWE. В исследование включали пациентов с фиброзом печени F1-F3 по METAVIR. Определение минеральной плотности костей проводили с помощью рентгеновского денситометра DEXXUM T методом двухэнергетической абсорбциометрии.

**Результаты.** Первоначальный уровень жесткости печеночной ткани у исследованных пациенток составил  $8,52 \pm 1,12$  кПа, что соответствовало стадии фиброза F2-F3 по METAVIR. Изолированное снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника было диагностировано у 20 пациенток, у 8 пациенток отмечалось сочетание снижения минеральной плотности позвоночника со снижением минеральной плотности бедра, средний критерий Т позвонков составил  $-2,25 \pm 0,2$ , средний критерий Т шейки бедра  $9 \pm 0,3$ ;

С целью сохранения и восстановления минеральной плотности костной ткани этим пациенткам рекомендовали снизить до минимума факторы, способствующие потере костной массы, в основном путем прекращения употребления алкоголя и курения. Пациенткам было рекомендовано как можно больше физических нагрузок под наблюдением врача-реабилитолога, особое внимание уделялось упражнениям, направленным на улучшение механики позвоночника.

Через 1 год после введения 5 мг золендроновой кислоты внутривенно капельно и ежедневного приема 1500 мг кальция и 800 МЕ витамина Д уровень жесткости печеночной ткани у исследованных пациенток составлял  $7,69 \pm 1,14$  кПа, что соответствовало стадии фиброза F2-F3 при METAVIR, и ввиду умеренного снижения показателей не имело статистически значимого отличия. Изолированное снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника было диагностировано у 19 пациенток, у 9 пациенток отмечалось сочетание понижения минеральной плотности позвоночника со снижением минеральной плотности бедра, средний критерий Т позвонков составил  $-1,1 \pm 0,3$  ( $p=0,032$ ), средний шейки бедра  $-0,9 \pm 0,3$  ( $p=0,029$ ).

Проведенное исследование уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы не выявило никаких отклонений от нормы.

После введения золендроновой кислоты у 7 пациенток отмечалось повышение температуры до фебрильных показателей в течение 2-3 дней.

Ни у одной из пациенток в течение периода наблюдения не было выявлено признаков переломов костей какой-либо локализации.

**Выводы.** Введение золендроновой кислоты пациенткам со снижением минеральной плотности костной ткани на фоне фиброзных изменений печеночной ткани, обусловленных стеатогепатитом, является безопасным и высокоэффективным.

**Ключевые слова:** остеопороз, фиброз печени, эластометрия, денситометрия, золендроновая кислота.

UDC 616.36-003.826-085

### Optimization of Antiosteoporotic Therapy in Patients with Liver Fibrosis

**Zhdan V. M., Ivanytsky I. V., Babanina M. Yu., Shilkina L. M.**

**Abstract.** *The purpose of the study:* to investigate the effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients with osteoporosis and fibrotic changes of the liver due to steatohepatitis.

**Materials and methods.** We examined 28 female patients with a mean age of  $55.3 \pm 4.7$  years with decreased bone mineral density, nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. All studied patients were in menopause duration of  $7.8 \pm 3.5$  years. For inclusion in the study, all patients were excluded from the presence of comorbidities.

The degree of liver fibrosis was determined on the basis of 2D shear wave elastometry by transcutaneous access by the method of shear wave in the SWE mode. The study included patients with liver fibrosis F1 - F3 on METAVIR.

Determination of bone mineral density was performed using an X-ray densitometer DEXXUM T by dual energy absorption.

**Results and discussion.** The initial level of liver tissue stiffness in the studied patients was  $8.52 \pm 1.12$  kPa, which corresponded to the stage of fibrosis F2 - F3 according to METAVIR. Isolated decrease in lumbar spine mineral density was diagnosed in 20 patients, 8 patients had a combination of decreased spinal mineral density with decreased femoral mineral density, mean T vertebral T-test was  $-2.25 \pm 0.2$ , mean femoral neck T-test was  $-1, 9 \pm 0.3$ .

In order to maintain and restore bone mineral density, these patients were advised to minimize the factors that contribute to bone loss, mainly by stopping alcohol and smoking. Patients were advised to exercise as

much as possible under the supervision of a rehabilitologist, especially to do exercises aimed at improving the mechanics of the spine.

One year after administration of 5 mg zolendronic acid intravenously and daily intake of 1500 mg calcium and 800 IU vitamin D the level of liver tissue stiffness in the studied patients was  $7.69 \pm 1.14$  kPa, which corresponded to the stage of fibrosis F2 - F3 according to METAVIR and not due to a moderate decrease in indicators, there was no statistically significant difference. Isolated decrease in lumbar spine mineral density was diagnosed in 19 patients, in 9 patients there was a combination of decrease in spinal mineral density with decrease in femur mineral density, the average criterion of T vertebrae was  $1.1 \pm 0.3$  ( $p=0.032$ ), the average criterion of T femoral neck  $-0.9 \pm 0.3$  ( $p=0.029$ ).

The study of the level of alaline transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase did not reveal any abnormalities.

After administration of zolendronic acid in 7 patients there was an increase in temperature to febrile levels within 2-3 days.

None of the patients showed signs of bone fractures of any localization during the observation period.

**Conclusion.** Thus, the administration of zolendronic acid to patients with decreased bone mineral density on the background of fibrous changes in liver tissue due to steatohepatitis is safe and highly effective.

**Keywords:** osteoporosis, liver fibrosis, elastometry, densitometry, zolendronic acid.

#### ORCID and contributionship:

Vyacheslav M. Zhdan : 0000-0002-4633-5477<sup>A, F</sup>

Igor V. Ivanytskyi : 0000-0002-7234-6356<sup>A, B, C, D, E</sup>

Marina Y. Babanina : 0000-0002-6546-9454<sup>B</sup>

Ludmila M. Shilkina : 0000-0003-1368-0722<sup>B</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

#### CORRESPONDING AUTHOR

**Igor V. Ivanytskyi**

Poltava State Medical University

Department of Family Medicine and Therapy

23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine

tel: +380632235548, e-mail: ivivanytskyi@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 25.10.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування