

# МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.36-006.327

## ВИРАЖЕНІСТЬ ОСТЕОПЕНІЧНИХ ЗМІН В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЮ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

Ждан В.М., Іваницький І.В., Шилкіна Л.М.  
Українська медична стоматологічна академія

В статті розглянуті питання взаємозв'язку розвитку та перебігу фіброзу печінки та остеопоротичних змін кісток у пацієнтів зі стеатогепатозом. Виявлено, що наявність фіброзу печінки починаючи від ступеню F2 за METAVIR асоціюється із остеопенічними змінами кісток, що обумовлює необхідність проведення таким пацієнтам денситометричного обстеження. Виявлений зв'язок між тривалістю перебігу стеатогепатиту та ступенем розвитку остеопенічних змін. Виявлено, що розвиток остеопенії частіше відбувається у пацієнтів жіночої статі, що обумовлює необхідність більш ретельного обстеження цих пацієнтів за умови розвитку у них фіброзу печінки.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, фіброз печінки, остеопороз, еластометрія.

**Постановка проблеми.** Останнім часом в усьому світі зростає увага до проблем, пов'язаних із хронічними захворюваннями печінки. Відмічається значне збільшення розповсюдженості патологій, пов'язаних із ураженням печінки, зокрема вірусних гепатитів, алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту [7]. У той же час, доведеним є зв'язок між порушенням функції печінки та змінами у кістковій тканині, які зазвичай прийнято називати печінковою остеодистрофією. Ця патологія діагностується, за даними різних дослідників, у 40-75% хворих з хронічними захворюваннями печінки (ХЗП). Необхідно відмітити, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини при патології печінки є мультифакторною патологією і досить часто пов'язане із наявністю коморбідності.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Дослідження стану кісткової тканини і встановлення можливих патогенетичних причин при ХЗП мають досить давню історію. Ще в 60-і роки минулого століття було доведено, що хронічні гепатити (ХГ) високої активності і особливо цирози печінки викликають гепатогенну остеодистрофію, яка може мати три типи розвитку: остеомаліцію, остеопороз та періостальні реакції. На сьогоднішній день вважають, що частота остеомаліції при ХЗП перебільшена, а найбільш типовою реакцією кісткової тканини при хронічних гепатитах і цирозах печінки є остеопороз. [1]. Найбільш швидко та інтенсивна втрата кісткової маси відбувається при аутоімунному гепатиті, аутоімунному цирозі і первинному біліарному холангіті (ПБХ). Існує тісний зв'язок між стадією розвитку фіброзу печінки та ступенем вираженості остеопоротичних змін кісток [8].

Патогенез розвитку остеопорозу при ХЗП складний і багатогранний. На стан кісткової тканини і кістковий метаболізм впливають етіологія хвороби (вірусний або алкогольний генез), активність захворювання, ступінь функціональної недостатності печінки, вираженість холестатичного компоненту [6]. Додатковими факторами прискорених втрат кісткової маси є період постменопаузи у жінок, низький індекс маси тіла і прийом

ГК. На сьогодні визначено основні фактори ризику розвитку остеопорозу і остеопенічного синдрому при ХЗП. Встановлено, що формування гепатогенної остеопатії патогенетично пов'язане з перебігом ХГ і ЦП і є важливим симптомокомплексом цих захворювань. При ХЗП також встановлено дефіцит активних метаболітів вітаміну D, особливо при захворюваннях алкогольної етіології і в стадії декомпенсації [3]. Одним з потенційних механізмів розвитку остеопорозу при ХЗП є недостатнє формування кісткової тканини в зв'язку з шкідливим впливом речовин, таких як білірубін і жовчні кислоти, або токсичною дією алкоголю або заліза на остеобласти [8]. Перебіг хронічних алкогольних гепатитів і цирозів печінки пов'язаний із дисбалансом продукції цитокінів, що проявляється збільшенням концентрації прозапальних і зменшенням вмісту протизапальних інтерлейкінів і залежить від активності патологічного процесу і гепатоцелюлярної недостатності [2]. Гіперцитокінемія внаслідок недостатнього кліренсу печінкою обумовлює негативний вплив на кістковий метаболізм, приводячи до активації пулу остеокластів. ХЗП асоціюються також із значними порушеннями мінерального обміну, що, в свою чергу, залежить від етіологічних чинників і важкості захворювання. Частим порушенням мінерального обміну у хворих із ХГ є тенденція до гіпокальціємії, гіпомагніємії і гіперкальціурії; у хворих із ЦП – статистично значима гіпокальціємія на тлі підвищених втрат кальцію з сечею, гиперфосфатурія і гіпомагніємія. Можна стверджувати, що порушення мінерального обміну є ще одним патогномонічним симптомом ХЗП. Гіпокальціємія одночасно є тригерним фактором розвитку вторинного гіперпаратиреозу, властивого ЦП, особливо в термінальних стадіях [2].

Таким чином, на сьогоднішній день накопичена велика кількість інформації, яка свідчить про існуючий взаємозв'язок між розвитком остеопоротичних змін та наявністю ХЗП.

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** У сучасній літературі присутня недостатня кількість інформації щодо впливу ранніх стадій змін печінкової тканини на розвиток

остеопенічного синдрому, відсутня доказова база та клінічні рекомендації щодо необхідності визначення мінеральної щільності кісток у пацієнтів в залежності від стадії фіброзу печінки та рекомендації щодо тактики ведення виявлених змін.

**Формулювання цілей статті.** Метою нашої роботи стало визначення мінеральної щільності кісток у пацієнтів із стеатогепатитом неалкогольного генезу в залежності від стадії фіброзу печінки та надання рекомендацій щодо доцільності та напрямків діагностики остеопоротичних змін при стеатозі печінки.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Матеріали та методи. Нами було обстежено 69 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом із середнім віком  $58,3 \pm 6,25$  років, 38 чоловічої статі та 31 жіночої та 52 відносно здорових пацієнтів (20 чоловіків та 32 жінки) із середнім віком  $55,4 \pm 4,37$  років без ознак інших коморбідних патологій, які б мали можливий вплив на розвиток вторинного зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Для з'ясування ступеня активності стеатогепатиту використовували визначення рівня аланін амінотрансферази, аспартатамінотрансферази плазми крові, пацієнтів із показниками, які у 2 рази перевищували нормальні значення, виключали із дослідження з метою усунути вплив запалення та набрякових змін на зміну еластичності печінкової тканини. Також із дослідження виключали пацієнтів із високими рівнями гаммаглутамілтранспептидази та лужної фосфатази з метою виключення можливих пацієнтів із стеатогепатитом алкогольного генезу та пацієнтів із гіперпаратиреозом. Також, з метою виключення пацієнтів із гіперпаратиреозом, усім обстеженим визначали рівень кальцію та фосфору плазми крові, при відхиленні цих показників від нормальних значень пацієнти також виключались із дослідження. Усі обстежені жінки перебували в менопаузі. При обстеженні хворих враховувалися такі клінічні характеристики, як індекс маси тіла (ІМТ), пацієнти із наявністю низькоенергетичних переломів в анамнезі виключались із дослідження. Усім обстеженим проводили визначення мінеральної щільності кісток на променевій кістці за допомогою ультразвукового денситометру Sunlight mini omni згідно стандартної процедури, прийнятої для роботи на даному апараті, для подальшого аналізу враховували рівень Т критерію, рівень Z критерію.

Також всім обстеженим проводили визначення ступеня фіброзу печінки за допомогою методу зсувнохвильової еластометрії на апараті Радмір ULTIMA RA EXPERT за стандартною методикою, оскільки одним із найсучасніших, високо достовірних та безпечних методів для визначення ступеню фіброзу печінки у пацієнтів із різноманітною патологією як печінкової тканини, так і з патологією сполучної тканини є ультразвукова еластометрія, яка дозволяє контролювати стан фіброзних змін печінки в динаміці, контролюючи ефективність призначеної терапії та уникаючи мінімального травмування пацієнта [4; 5].

Стадії фіброзу відображали за допомогою шкали METAVIR.

Результати проведених обстежень

Після проведення денситометрії пацієнтам із стеатогепатитом у 39 хворих (56,55%) була виявлена остеопенія, у 7 хворих (10,15%) – остео-

пороз, у 23 хворих (33,35%) змін в мінеральній щільності кісткової тканини не встановлено. Таким чином, у хворих із стеатогепатитом печінки зниження МЩКТ виявлено сумарно у 66,7% пацієнтів. Остеопенія і остеопороз у жінок зустрічалися у 67,8% обстежених, що було достовірно частіше, ніж серед чоловіків, 21,8% відповідно,  $p = 0,01$  У той же час в контрольній групі остеопоротичні зміни відмічались тільки у жінок, остеопенія була виявлена у 14 (27%) обстежених, показники мінеральної щільності кісток, які відповідали остеопорозу – у 2 (3,84%) обстежених, різниця між групою пацієнтів із стеатогепатитом та контрольною групою мала  $p < 0,01$ . Середній вік жінок і чоловіків з остеопенією та остеопорозом достовірно не відрізнявся від групи обстежених із збереженою МЩКТ. У той же час, між віком і критерієм Т відзначалася достовірна зворотна кореляційна залежність:  $r = -0,65$ ;  $p < 0,01$ . Між критерієм Z, що відображає пов'язані з віком зниження МЩКТ, і віком хворих не відзначалося достовірної кореляційної залежності. Була виявлена наявність достовірного взаємозв'язку між тривалістю захворювання і ступенем остеопоротичних змін за Т критерієм, яка склала  $r = -0,69$ ,  $p < 0,01$ .

У процесі аналізу отриманих даних фіброзних змін печінкової тканини всі обстежувані хворі були розділені на 4 групи в залежності від виявленого ступеню фіброзу. Нами було виявлено 6 пацієнтів (8,7%) із фіброзом F3, 17 (24,65%) пацієнтів із фіброзом F2, 20 (29%) пацієнтів із фіброзом F1 та 26 (37,7%) пацієнтів без ознак фіброзу. В жодного із обстежених фіброзних змін, які б відповідали F4 виявлено не було. При проведенні еластометрії печінки у контрольній групі пацієнтів із фіброзом печінки виявлено не було.

У пацієнтів із низькими рівнями фібротизації печінкової тканини (F1 за METAVIR) Т критерій у середньому склав  $-1,13 \pm 0,16$ , у той же час Z критерій склав  $-1,22 \pm 0,19$ . У пацієнтів із фіброзом F2 за METAVIR показники мінеральної щільності склали  $-1,64 \pm 0,32$  для Т критерію та  $-1,39 \pm 0,32$  для Z критерію. У пацієнтів із F3 за METAVIR критерій у середньому склав  $-2,21 \pm 0,68$ , у той же час Z критерій склав  $-1,58 \pm 0,18$ . При проведенні кореляційного аналізу між рівнями жорсткості печінкової тканини, вираженими у kPa та мінеральною щільністю кісток, був виявлений стійкий негативний зв'язок, який склав  $r = -0,69$ ,  $p = 0,024$ .

Таким чином, отримані дані свідчили про наявність зв'язку між вираженістю остеопоротичних змін кісток та ступенем фібротизації печінкової тканини, при чому високі рівні фіброзу печінки асоціювались із більш важкими остеопоротичними змінами кісток за рівнем Т критерію і мали статистично достовірну різницю між групами ( $p = 0,0374$ ). У той же час достовірної різниці між групами за Z критерієм не відмічалось ( $p = 0,352$ ).

**Висновки з даного дослідження і перспективи.**

Таким чином, нами були зроблені наступні висновки:

Існує тісний зв'язок між ступенем фіброзних змін тканин печінки та вираженістю остеопенічних змін кісткової тканини. При виявленні підвищення щільності печінкової тканини до рівня, який відповідає F2 за шкалою METAVIR, необхідним є дослідження мінеральної щільності кісток з метою ранньої діагностики можливих остеопоротичних змін.

На зниження мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів із стеатогепатитом великий вплив мають не тільки популяційні фактори ризику, але і тривалість захворювання.

Більшу увагу щодо ранньої діагностики зниження мінеральної щільності кісток на фоні фі-

брозних змін печінки необхідно приділяти пацієнтам жіночої статі.

Подальшим напрямком наших досліджень ми плануємо визначення напрямків терапії з урахуванням виявленої коморбідності фіброзних змін печінкової тканини та зниження мінеральної щільності кісток.

### Список літератури:

1. Бабінець Л.С., Квасніцька О.С., Мігенько Л.М., Пінкевич О.Я. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 2(58). – С. 183-185.
2. Головач І.Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем / И.Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3. – С. 85-89.
3. Ждан В.М. Гастроентерология в практике семейного лікаря: навчальний посібник / В.М. Ждан, М.Ю. Бабаніна, О.Є. Кітура. – м. Полтава. – 2010. – 250 с.
4. Іваницький І.В. Особливості визначення показників еластичності тканини печінки за допомогою зсувнохвильової еластографії у пацієнтів молодого віку в залежності від наявності стеатогепатозу та синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів / І.В. Іваницький, Т.А. Іваницька // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – Т. 17, Вип. 4(60), Ч. 2. – С. 150-154.
5. Іваницький І.В. Терапевтичний підхід до пацієнтів з фіброзом печінки в залежності від наявності дисплазії сполучної тканини / І.В. Іваницький, Т.А. Іваницька // Молодий вчений. – 2017. – № 11(51). – С. 71-75.
6. Коришева Е.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., Дроздов В.Н. Роль билиарной недостаточности у больных ЖКБ и ПХЭС в развитии нарушения минеральной плотности костной ткани // Матер. 12-го Славяно-Балтийского научн. форума «Санкт-Петербург Гастро-2010». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2-3. – С. 45-46.
7. Клінічний випадок токсичного ураження печінки пестицидами / Л.М. Шилкіна, І.В. Іваницький, І.С. Світловська, І.В. Костенко, О.О. Чигирин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, вип. 2(62). – С. 260-265.
8. Митник З.М., Головач І.Ю. Остеопороз і остеопенія, асоційовані з хронічними захворюваннями печінки. – К.: Моріон, 2009. – 128 с.

**Ждан В.Н., Іваницький І.В., Шилкіна Л.Н.**

Украинская медицинская стоматологическая академия

## ВЫРАЖЕННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

### Аннотация

В статье рассмотрены вопросы взаимосвязи развития и течения фиброза печени и остеопоротических изменений костей у пациентов с стеатогепатозом. Выявлено, что наличие фиброза печени начиная от степени F2 по METAVIR ассоциируется с остеопеническими изменениями костей, что обуславливает необходимость проведения таким пациентам денситометрического обследования. Обнаружена связь между длительностью течения стеатогепатита и степенью развития остеопенических изменений. Выявлено, что развитие остеопении чаще происходит у пациентов женского пола, что обуславливает необходимость дополнительного обследования этих пациентов при развитии у них фиброза печени.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, остеопороз, эластометрия.

**Zhdan V.N., Ivanytsky I.V., Shilkina L.N.**

Ukrainian Medical Stomatological Academy

## EXPRESSION OF OSTEOPENIC CHANGES DEPENDING ON THE DEGREE OF LIVER FIBROSIS

### Summary

The article deals with the relationship between the development and course of liver fibrosis and osteoporotic bone changes in patients with steatohepatic disease. It has been found that the presence of liver fibrosis, starting from the level of F2 of METAVIR, is associated with osteopenic bone changes, so such patients need a densitometric examination. The connection between the duration of steatohepatitis and the degree of development of osteopenic changes was revealed. It has been found that osteopenic development is more common in female patients, they need an additional examination in case of development of liver fibrosis.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, osteoporosis, elastometry.