

**ОСТЕОПОРОЗ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ****Т.В. Ткаченко, Н.О. Пентюк, Л.О. Пентюк, Г.І. Томашкевич**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. м.Вінниця, Україна

**Ключові слова:** остеопороз, хвороби кісток, хронічні захворювання печінки, цироз печінки.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 2 (106). С. 53-59.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.27.2.106.2023.9

**E-mail:**

tatiana.tkachenko88@gmail.com  
pentiuk.na@gmail.com  
lorelime@gmail.com  
htomasha@gmail.com

**Резюме.** Остеопороз (ОП) є частим ускладненням у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП), яке залишається поза увагою клініцистів. Близько 30% пацієнтів із ХЗП страждають на ОП. Підвищений ризик переломів у хворих на ХЗП має серйозне соціально-економічне навантаження на систему охорони здоров'я та вимагає більш ефективних заходів профілактики, діагностики та лікування.

**Мета дослідження** – описати патофізіологічні механізми розвитку ОП при ХЗП та існуючі діагностичні та терапевтичні підходи при веденні таких пацієнтів. Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами «osteoporosis, bone disease, chronic liver diseases, liver cirrhosis» дозволив відібрати 42 джерела, опублікованих у 2001 – 2023 роках. У даному огляді узагальнено потенційні механізми, що лежать в основі та можуть сприяти розвитку ОП при ХЗП. До них відносять зміни метаболізму вітаміну D і кальцію, дефіцит вітаміну K, гормональна дизрегуляція, вивільнення цитокінів, склеростину, зміни мікробіоти кишківнику, дефіцит інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та ефекти, спричинені прийомом ліків. Розглянуто поширеність, фактори ризику, діагностика, стратегії скринінгу та лікування ОП у пацієнтів з ХЗП.

**OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT****T.V. Tkachenko, N.O. Pentiuk, L.O. Pentiuk, H.I. Tomashkevych**

**Key words:** osteoporosis, bone disease, chronic liver diseases, liver cirrhosis.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 2 (106). P. 53-59.

**Resume.** Osteoporosis (OP) is a common complication in patients with chronic liver disease (CLD), which remains under the radar of clinicians. About 30% of patients with CLD suffer from OP. The increased risk of fractures in patients with CLD poses a serious socio-economic burden on the healthcare system and requires more effective measures of prevention, diagnosis, and treatment.

**The purpose** of this review is to describe the pathophysiological mechanisms of OP development in CLD and existing diagnostic and therapeutic approaches in the management of such patients. The search in the PubMed database using the keywords "osteoporosis, bone disease, chronic liver diseases, liver cirrhosis" allowed us to select 42 sources published in 2001 – 2023. This review summarises potential mechanisms that underlie and may contribute to the development of OP in CLD. These include changes in vitamin D and calcium metabolism, vitamin K deficiency, hormonal dysregulation, the release of cytokines, sclerostin, changes in gut microbiota, deficiency of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and effects caused by drug intake. The prevalence, risk factors, diagnosis, screening strategies, and treatment of OP in patients with CLD are discussed.

**Вступ.** Хронічні захворювання печінки (ХЗП) спричиняють приблизно 2 мільйони смертей на рік у всьому світі, у тому числі, 1 мільйон – через ускладнення цирозу печінки (ЦП) та 1 мільйон – через вірусні гепатити (ВГ) і гепатоцелюлярну карциному. Наразі ЦП є 11-ю найпоширенішою причиною смерті в усьому світі, а рак печінки – 16-ю основною причиною смерті, на які припадає 3,5% усіх смертей у світі [1].

ХЗП можуть призводити до таких ускладнень, як портальна гіпертензія, варикозна кровотеча, асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний та гепатолегеневий синдроми [34]. Розлади кісткової тканини (КТ) у пацієнтів з ХЗП, раніше відомі як «печінкова остеодистрофія», є менш розпізнаними, проте частими ускладненнями, що погіршують якість життя пацієнтів і впливають на довгостроковий прогноз [29]. Поняття

«печінкова остеодистрофія» включає різноманітні зміни кісткового обміну, що виникають у пацієнтів з ХЗП – остеопенію, остеопороз (ОП) і остеомаліцію. Остеомаліція, або демінералізація КТ, є рідкісним явищем, про яке повідомлялось у пацієнтів із прогресуючим первинним біліарним холангітом і важким кишковим порушенням всмоктування в географічних регіонах з обмеженим впливом сонячного світла [15]. На сьогодні найбільш часто діагностованими захворюваннями кісток у пацієнтів із ХЗП є ОП та остеопенія. ОП є розладом, що характеризується низькою кістковою масою та мікроархітектурним погіршенням КТ з подальшим підвищенням крихкості кісток і схильністю до переломів [13]. Посилена увага до ОП останніми роками пов'язана з постійним зростанням його глобальної поширеності, високою тимчасовою та стійкою втратою працездатності внаслідок остеопоротичних переломів, що визначає велику соціальну роль даної патології [36].

Хвороби печінки (ХП) є однією з вторинних причин ОП, і приблизно 30% пацієнтів з ХЗП страждають на ОП [13], а у хворих на ЦП його поширеність становить 12 – 55% [15]. Частота виявлення ОП та переломів при ХЗП демонструє певну гетерогенність, яка залежить від характеристик пацієнтів, етіології захворювання печінки та інших факторів ризику ОП [10]. Пацієнти з ХЗП мають значний ризик нетравматичних переломів кісток, з поширеністю від 7 до 35% [15]. До того ж, за даними J. Liang та співав. (2018), частота переломів у пацієнтів із термінальною стадією ХЗЛ у два-три рази вища порівняно зі здоровими контрольної групи [21]. ХЗП сприяють збільшенню ризику перелому стегнової кістки з подальшим розвитком загрозливих для життя ускладнень [32].

У нещодавно проведеному систематичному огляді і метааналізі зазначено, що ЦП пов'язаний із підвищеним ризиком ОП, із загальною поширеністю 15%. [16]. За результатами дослідження K. V. Menon та співав. (2001), ОП виявлено у 20% пацієнтів з первинним біліарним цирозом (ПБЦ) [24]. У пацієнтів із хронічним холестазом частота ОП становила 37%, а патологічних переломів – 20,8% [7].

Повідомлялося, що приблизно кожен другий пацієнт з вірусним гепатитом, гемохроматозом і хворобою Вільсона має ОП або остеопенію, тоді як до 55% пацієнтів з алкогольним ЦП мають остеопоротичні зміни кісток [14]. Також з'ясовано, що в однієї третини пацієнтів з неалкогольною хворобою печінки можуть розвиватись кісткові зміни [20].

Виявлення ОП у пацієнтів із ХЗП потребує високого індексу підозри, оскільки приблизно одна третина переломів хребців проходить безсимптомно [15]. Клінічними станами, що потребують ранньої діагностики ОП у пацієнтів з ХЗП, є попередні низькоенергетичні переломи, терапія кортикостероїдами (КС) (> 3 місяців,  $\geq$  5 мг/добу преднізолону), холестатичне захворювання печінки (білірубін > 3 разів верхньої межі референтних

величин протягом більше 6 місяців), ЦП, гемохроматоз, зловживання алкоголем, стан до і після трансплантації печінки (ТП), наявність факторів ризику ОП: жінки в постменопаузі, передчасна менопауза (< 45 років), вторинна аменорея (> 6 місяців), чоловічий гіпогонадізм [13].

У реальній клінічній практиці клінічне та прогностичне значення ОП при ХЗП є недооціненими. Ця проблема потребує підвищеної обізнаності, кращого розуміння патогенезу цих змін з метою ранньої діагностики та лікування.

**Мета дослідження** – описати патофізіологічні механізми розвитку ОП при ХЗП та існуючі діагностичні і терапевтичні підходи при веденні таких пацієнтів.

#### **Матеріал і методи**

Пошук у базі даних PubMed Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health був проведений за ключовими словами «review, osteoporosis, bone disease, chronic liver diseases, liver cirrhosis». Огляд анотацій 856 джерел дозволив відібрати для подальшого аналізу 42 роботи, опублікованих з 2001 по 2023 роки.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Патогенез ОП при ХЗП. Механізми, що лежать в основі ОП у пацієнтів із ХЗП, є складними та не повністю вивченими. Як відомо, процеси ремоделювання КТ пов'язані з діяльністю остеобластів та остеокластів і здійснюються в окремих одиницях кісткової структури – базисних мультиклітинних одиницях, функцією яких є підтримка кісткового балансу [3]. Ремодельовання кісток прискорюється за умови хронічних захворювань, старіння та різноманітних механічних, гормональних і біохімічних впливів, що з часом призводить до дедалі більшого дефіциту мінералізації кістки [19]. Втрату кісткової маси у пацієнтів із ХЗЛ зазвичай описують як наслідок порушення ремоделювання КТ та дисбалансу базисних мультиклітинних одиниць [10].

Оскільки ХЗП відрізняються за своїм патогенезом, то і причини, пов'язаної з ними втрати кісткової маси, також можуть різнитися [6]. У попередніх дослідженнях продемонстровано, що дисфункція остеобластів і зниження формування КТ відіграють центральну роль в етіопатогенезі втрати КТ у пацієнтів із холестатичним захворюванням печінки, хворобою Вільсона та гемохроматозом, натомість при вірусних ХЗП спостерігається підвищення активності остеокластів [14]. Проте існує низка загальних факторів, пов'язаних із ХЗП у цілому, які впливають на метаболізм кісток. До них відносять: зміни метаболізму вітаміну D і кальцію, дефіцит вітаміну K, гормональна дисрегуляція, вивільнення цитокінів і дефіцит ІФР-1 [13].

Вітамін D важливий для гомеостазу кальцію, а також бере участь у механізмах клітинної проліферації, диференціації та імунomodуляції [27]. Зміна метаболізму кальцію і вітаміну D у пацієнтів з жовтяницею є результатом порушення 25-гідроксильовання, кишкової мальабсорбції та

## Наукові огляди

зниження його синтезу шкірою [40]. Дефіцит кальцію та вітаміну D у пацієнтів із холестатичним захворюванням печінки викликає вторинний гіперпаратиреоз, що згодом посилює резорбцію КТ [42]. Недостатність вітаміну D при ЦП пов'язана зі зменшенням споживання та всмоктування жиророзчинних вітамінів, зменшенням синтезу білків транспортерів (альбуміну та вітамін-D-зв'язуючого протеїну), порушенням гідроксилування вітаміну D до 25-гідроксивітаміну D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) у печінці, посилення кatabолізму активної форми вітаміну D кальцитріолу [18].

Через зниження всмоктування жиророзчинних вітамінів у пацієнтів з тяжким холестазом, дефіцит вітаміну K розглядають як додатковий фактор у патогенезі ОП при поширених захворюваннях печінки [10]. Вітамін K бере участь у метаболізмі КТ через остеокальцин, що містить 3 залишки  $\gamma$ -карбоксиглутамінової кислоти. У нещодавньому дослідженні продемонстровано, що збільшення недостатньо карбоксильованого остеокальцину пов'язане зі зниженням мінеральної щільності КТ (МЩКТ) і підвищеним ризиком переломів [12]. Крім того, додаткове введення вітаміну K пов'язано з покращанням МЩКТ [2].

Важлива роль у контролі процесів ремоделювання КТ належить цитокиновим системам. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ), які є типовими цитокинами при хронічному запаленні, посилюють активність остеокластів. Підвищені концентрації цих цитокинів виявляють у пацієнтів із ЦП, гепатитами та алкогольною хворобою печінки [23]. ІЛ-1 та ІЛ-6 можуть або безпосередньо модулювати остеокальциногенез шляхом посилення функції остеокластів, або стимулювати остеобласти виробляти ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа B (receptor activator of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) ligand, RANKL) [28]. Оскільки ІЛ-6 підвищується під час пошкодження печінки, щоб стимулювати регенерацію печінки, існуюча збільшена його концентрація може впливати на ремоделювання кісток при різних типах захворювань печінки. TNF- $\alpha$  також бере участь у запальній резорбції КТ, зокрема посилює експресію гена рецептора колоніестимулювального фактора-1 на початковій стадії остеокальциногенезу і згодом стимулює попередників остеобластів, що призводить до збільшення утворення остеокластів незалежно від шляху RANKL [42].

Остеотропна сигнальна система ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа B/рецептор-активатор ядерного фактора каппа B/остеопротегерин (receptor activator of NF- $\kappa$ B /receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin, RANKL/RANK/OPG) є найвідомішою цитокиновою системою, що бере участь у регуляції кісткового гемостазу. Взаємодія RANK з RANKL призводить до активації NF- $\kappa$ B, що посилює диференціювання й активування остеокластів, тоді як OPG, діючи як рецептор-пастка, зв'язує RANKL і нейтралізує його біологічну дію [30]. У цілому

вважається, що характер ремоделювання КТ визначається насамперед балансом між продукцією RANKL і OPG. На ранніх стадіях ХЗП підвищений рівень RANKL і нормальна концентрація OPG призводять до посиленої резорбції КТ [26], однак із прогресуванням захворювання печінки концентрація RANKL залишається в межах норми, тоді як концентрація OPG зростає, що може свідчити про зниження резорбції КТ та, можливо, збільшення кісткоутворення. Крім того, оскільки OPG зазвичай поглинається печінкою, зниження функції печінки може бути пов'язане зі збільшенням OPG, який ще не виведений [30].

ІФР-1, який синтезується гепатоцитами, має анаболічний ефект на ріст кісток, пригнічуючи апоптоз остеобластів і посилюючи остеокальциногенез через стабілізацію шляху Wnt/ $\beta$ -катеніну [17]. Крім того, ІФР-1 знижує резорбцію КТ через систему OPG і RANKL [Guerra-Menéndez, 2013]. У термінальній стадії ХЗП гепатоцелюлярна дисфункція та прогресуюча втрата соматотропінових рецепторів призводять до зниження рівня ІФР-1 у сироватці крові, що згодом викликає ОП [11].

Загальновідомо, що ХЗП впливають на метаболізм статевих гормонів, викликаючи фемінізацію у чоловіків та безпліддя і аменорею у жінок. Встановлено, що гіпогонадизм або менопауза пов'язані з прискореною втратою кісткової маси в основному через підвищену активність остеокластів [41]. Крім прямого впливу на кісткові клітини, гормони мають непрямий вплив на кістковий метаболізм через систему RANKL/RANK/OPG. Паратгормон (ПТГ), вітамін D, КС підвищують рівень RANKL і знижують рівень OPG, тоді як естрогени не впливають на рівень RANKL, проте підвищують рівень OPG [26]. ПТГ відповідає за підтримку рівня позаклітинного кальцію і вивільнення його з кісткових відкладень у відповідь на гіпокальціємію та має негативний зворотний зв'язок із вітаміном D у гомеостазі кальцію [22]. На рівні кістки він стимулює остеобласти до утворення, а остеокласти - до розсмоктування кістки. Оскільки остеокласти не експресують рецептор ПТГ, вплив ПТГ на остеокласти опосередковується іншими молекулами, що утворюються у відповідь на ПТГ на остеобластах, зокрема RANKL і системою OPG [15].

Білірубін і жовчні кислоти, зокрема літохолева кислота, можуть брати участь у зниженні формування КТ шляхом зменшення проліферації, диференціювання та мінералізації остеобластичних клітин [10]. У дослідженнях гістоморфометрії кісток було встановлено, що хронічне холестатичне захворювання печінки призводить до зниження кісткоутворення, пов'язаного зі значним зниженням рівня остеокальцину в крові [30]. Остеокальцин, гормон, що виділяється остеобластами, бере участь у багатьох етапах синтезу КТ, таких, як гомеостаз кальцію, мінералізація кісткового матриксу та проліферація остеобластів. Низькі рівні остеокальцину, пов'язані з втратою кісткової маси, були виявлені у пацієнтів із ХЗП [37].

До нових молекул, що регулюють кістковий гемостаз відносять склеростин, який виділяється остеокитами і є ендогенним інгібітором канонічного Wnt/ $\beta$  сигнального шляху. За його наявності попередники остеобластів не піддаються впливу Wnt сигналу, що запобігає диференціації остеобластів. У тканині печінки пацієнтів з ПБЦ склеростин експресується в епітелії жовчних протоків, особливо при запаленні. Рівень склеростину в сироватці крові був підвищений у пацієнтів з хронічним холестатичним захворюванням печінки, що свідчить про його потенційну роль у зниженні формування КТ [10]. У недавньому дослідженні вищі рівні циркулюючого склеростину спостерігалися у пацієнтів із прогресуючим ЦП, порівняно зі здоровими особами контрольної групи або пацієнтами із раннім ЦП [35].

Нещодавно зміни мікробіоти кишечнику були визнані можливим механізмом розвитку ускладнень у пацієнтів із ЦП. Оскільки печінка є органом, який найближче контактує з кишковим трактом, вона піддається впливу значної кількості бактеріальних компонентів і метаболітів. Компоненти ліпополісахаридів грамнегативних бактерій циркулюють у крові на дуже низькому рівні та викликають запалення низького ступеня. Клінічний зв'язок між запальними станами та втратою КТ давно встановлений, а важливість імунної системи в регулюванні ремоделювання КТ була визнана три десятиліття тому [15]. Встановлено, що мікробіота регулює формування кісток шляхом зміни виробництва ІФР-1, важливого регулятора ремоделювання кісток [31].

Впровадження в клінічну практику ТП поставило питання про стан різних систем та органів, порушення в яких впливає на перебіг посттрансплантаційного періоду та смертність пацієнтів. ОП з післяопераційними переломами є серйозним ускладненням, яке виникає після ТП у 35% пацієнтів. Низька МЩКТ перед ТП у пацієнтів із ХЗП є найвагомим фактором ризику розвитку ОП після ТП. На ранній фазі після ТП швидка втрата КТ та висока частота переломів спричинюється як високим оборотом кісткової тканини через негативний ефект дисбалансу між резорбцією та формуванням кісткової тканини, так і подальшим використанням імуносупресивних препаратів [15].

ОП у пацієнтів з ХЗП також може розвиватись внаслідок побічних ефектів препаратів, що застосовуються при їх лікуванні. КС, що використовуються переважно для лікування автоімунного гепатиту, інгібують остеобласти, зменшуючи формування кісток, а також перешкоджають метаболізму вітаміну D і засвоєнню кальцію [25]. Лікування пеніциламіном пацієнтів із хворобою Вільсона призводить до гіперкальціурії та гіперфосфатурії, що свідчить про необхідність ретельного спостереження за мінеральним обміном у таких пацієнтів [30]. Втрата МЩКТ є одним з основних побічних ефектів тенофовіру дизопроксилу фумарату (ТДФ), нуклеозидного аналогу, що

використовується як препарат першої лінії для лікування хронічного гепатиту В. ТДФ може впливати на здатність клітин синтезувати ДНК, що призводить до зміни експресії генів, які беруть участь у підтримці КТ, і, таким чином, до втрати її щільності. Іншою причиною втрати щільності КТ може бути ТДФ-індукована ниркова дисфункція, зокрема нездатність клітин проксимальних каналців нирок реабсорбувати відфільтрований бікарбонат із сечі, що може призвести до втрати бікарбонату із сечею та подальшої ацидемії, відомої як синдром Фанконі [15].

Діагностика та лікування ОП при ХЗП. За останні кілька десятиліть багато розробок покращили наші знання про діагностику та лікування ОП [39, 19, 33]. Проте наразі відсутній консенсус щодо діагностики та лікування ОП як ускладнення ХЗП, і багато питань ще належить вирішити [4].

Діагноз ОП базується на визначенні МЩКТ за допомогою двохенергетичної рентгеновської абсорбціометрії (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) поперекового відділу хребта (L1–L4 або L2–L4) або проксимального відділу стегнової кістки (шийка стегнової кістки або весь проксимальний відділ стегнової кістки). ВООЗ рекомендує діагностувати ОП при показнику МЩКТ на 2,5 стандартних відхилення нижче від середнього значення молодого людини (Т-показник  $\leq 2,5$ ) та остеопенію, коли Т-показник становить від -1 до -2,5 [5].

Відсутність денситометричного критерію однак не виключає ризик патологічного перелому, як основного клінічного симптому ОП. У зв'язку з цим, у заяві робочої групи Національного альянсу з кісткового здоров'я (National Bone Health Alliance, NBHA) зазначено, що ОП слід діагностувати також у осіб з остеопенією та легкотравматичними патологічними переломами і навіть у осіб без переломів, проте з високим ризиком 10-річної ймовірності перелому, розрахований з використанням FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) [38]. Українська версія електронного калькулятора FRAX® доступна за посиланням <https://osteoporoz.com.ua/frax>.

Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) у 2019 році представила рекомендації щодо харчування для пацієнтів із ХЗП, в яких надала посилання на захворювання кісток у пацієнтів із ХЗП [5]. EASL рекомендує проводити скринінг на ОП у пацієнтів з попередньою крихкістю кісток, хворим на холестатичні захворюваннями печінки і ЦП, при лікуванні КС та перед ТП. У пацієнтів з нормальною МЩКТ доцільно проводити DEXA через 2-3 роки. Пацієнтам з холестатичними захворюваннями печінки та більш ніж одним фактором ризику, хворим, яким нещодавно була розпочата терапія високими дозами КС та пацієнтам з прогресуючим ЦП, які очікують на ТП, DEXA рекомендовано проводити 1 раз на рік [5].

При лікуванні ОП у пацієнтів з ХЗП слід врахувати та усунути всі модифіковані фактори ризику ОП, починаючи зі змін способу життя (відмова від паління і вживання алкоголю, фізична активність для

## Наукові огляди

поліпшення біомеханіки хребта) та звести до мінімуму фактори, що сприяють втраті кісткової маси, у тому числі прийом КС [5]. Для відновлення або підтримки статусу харчування та посилення регенерації печінки, харчовий раціон має бути збалансованим за калорійністю 30–50 ккал/кг/день. Рекомендована норма споживання білка становить 1,0–1,8 г/кг маси тіла/день залежно від тяжкості недоїдання, вуглеводів – 45–75%, жирів – 20–30% від загального числа калорій. Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (лейцин, ізолейцин і валін), які не можуть бути синтезовані в організмі, повинні бути отримані з дієтою [15]. Більшість досліджень також рекомендують добавки кальцію та вітаміну D. Загальне споживання кальцію повинно сягати добового значення від 1000 до 1500 мг/день, залежно від віку та інших факторів, а пероральні добавки вітаміну D зазвичай призначають у дозі 400–800 МО/добу або 260 мкг кожні 2 тижні [5]. Оскільки кальцитріол (1,25-дигідроксихолекальциферол) є кінцевим активним метаболітом вітаміну D, йому надається перевага при лікуванні таких пацієнтів [8]. Експерти фундації здоров'я кісток і ОП (Bone Health and Osteoporosis Foundation) рекомендують підтримувати достатній рівень вітаміну D у сироватці крові ( $\geq 30$  нг/мл, але нижче  $\leq 50$  нг/мл) та зазначають, що у здорових людей рівень вітаміну D у сироватці крові  $\geq 20$  нг/мл може бути достатнім, але в умовах відомого або підозрюваного метаболічного захворювання кісток доцільно підтримувати його рівень  $\geq 30$  нг/мл [19].

Медикаментозна терапія ОП при ХЗП має бути спрямована на зниження резорбції кісткової тканини та збільшення остеосинтезу. Запропоновані різні фармакологічні методи лікування ОП у пацієнтів із ХЗП, проте більшість досліджень включали невелику кількість пацієнтів, тому важко дійти певних висновків. Наразі відсутня і загальна згода щодо часу початку терапії пацієнтів з ХЗП та кістковими розладами, проте пацієнтів із встановленим ОП слід лікувати [5].

Сучасні фармакологічні варіанти лікування ОП, схвалені FDA включають: бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризедронат, памідронат, золедроновна кислота), інгібітор RANK-ліганду (деносумаб), замісну гормональну терапію, селективні модулятори естрогенових рецепторів (ралоксифен, кон'юговані естрогени/базедоксифен), аналоги паратгормону (теріпаратид, абалопаратид), інгібітор склеростину (ромозозумаб), кальцитонін лосося [19].

Бісфосфонати є антирезорбтивними препаратами, що збільшують кісткову масу та зменшують частоту переломів при постменопаузальному ОП. Їх вплив на ХЗП наразі не повністю вивчено через дуже обмежену кількість досліджень і невелику кількість пацієнтів [5]. Тим не менш, було показано, що щотижневе введення алендронату або щомісяця ібандронату, а також парентеральне введення бісфосфонатів при ПБЦ підвищує МЩКТ у порівнянні з плацебо [9]. Парентеральні бісфосфонати, такі як памідронат і золедроновна кислота, проаналізовані також у пацієнтів

після ТП [10]. При цьому зазначається добра переносимість, відсутність суттєвих побічних ефектів та потенційного шкідливого впливу бісфосфонатів у хворих на ХЗП. [5]. Обмеження, пов'язані з використанням бісфосфонатів, можуть спостерігатися через побічні ефекти та комплаєнс. Типовим побічним ефектом є езофагіт, який може виникнути при застосуванні пероральних бісфосфонатів. Використання їх внутрішньовенної форми, наприклад золедронату, який призначають один раз на рік, може покращити комплаєнс [15]. З метою уникнення пошкодження стравоходу, слід також дотримуватися обережності при застосуванні препарату хворим на ЦП, в яких нещодавно було проведено ендоскопічне лігування/склеротерапія [5].

Нещодавно європейські та американські експерти рекомендували [39, 19, 33] деносумаб як терапію другої лінії для пацієнтів із високим ризиком переломів та хворих, які мають протипокази до бісфосфонатів або побічні ефекти. Деносумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом до RANKL, терапевтичний ефект якого ґрунтується на його здатності пригнічувати диференціювання остеокластів. Очікується, що деносумаб відіграватиме важливу роль у лікуванні захворювань кісток у пацієнтів із ХЗП разом із бісфосфонатами [15].

Замісна гормональна терапія, як відомо, протипоказана при тяжких ураженнях печінки через збільшення побічних ефектів. У кількох дослідженнях продемонстровано, що трансдермальні естрогени запобігають втраті кісткової маси або навіть збільшують МЩКТ пацієнтів із ПБЦ або аутоімунним ЦП та у жінок у постменопаузі після ТП, без негативних наслідків впливу на печінку [5]. Однак, незважаючи на ці позитивні результати, призначення ЗГТ не є загальноприйнятим з міркувань безпеки [23]. Селективні модулятори естрогенових рецепторів використовували лише для лікування ОП у пацієнтів без захворювань печінки [15].

Наразі відсутні дослідження щодо впливу анаболічних препаратів у пацієнтів з ОП, пов'язаним з ХЗП [10]. Проте їх застосування розглядають як потенційно новий метод лікування ОП у хворих на ХЗП [5].

**Висновки.** Остеопороз є частим ускладненням у хворих на хронічне захворювання печінки та реципієнтів трансплантованої печінки, що підвищує ризик переломів, які стають причиною тимчасової та стійкої втрати працездатності, тим самим збільшуючи соціально-економічне навантаження на систему охорони здоров'я та погіршуючи якість життя. Завдяки значному прогресу в лікуванні хронічного захворювання печінки, запроваджено трансплантацію печінки у нашій країні та пов'язаному з ними збільшенню тривалості життя пацієнтів, очікується, що важливість лікування остеопорозу у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки зростатиме. Визначення мінеральної щільності кісткової тканини є «золотим стандартом» у діагностиці остеопорозу, хоча вона є недостатньою для прогнозування

індивідуального ризику переломів. Пацієнтам слід рекомендувати зміну способу життя, правильне харчування та достатнє споживання вітаміну D і кальцію. Специфічна фармакологічна терапія на сьогодні відсутня, проте продемонстровано, що бісфосфонати збільшують кісткову масу в пацієнтів із хронічним холестазом і після ТП. Подальші дослідження мають надати більшу доказову базу щодо ефективності бісфосфонатів та нових антипоротичних препаратів при захворювання печінки різної етіології та стадій розвитку, а також їх користі в профілактиці переломів у цій популяції пацієнтів.

### References

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1256-61. DOI: 10.1001/archinte.166.12.1256.
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
- Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A. Bone health in patients with liver diseases. *J Clin Densitom.* 2020;23(2):212-22. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.01.004.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- Feng Xu, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130203.
- Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2348-56. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.016.
- Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(6-7):438-45. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.007.
- Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, Muxí Á, 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):2070-78. DOI: 10.1002/hep.26466.
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int.* 2018;38(5):776-85. DOI: 10.1111/liv.13730.
- Guerra-Menéndez L, Sádaba MC, Puche JE, Lavandera JL, de Castro LF, de Gortázar AR, et al. IGF-I increases markers of osteoblastic activity and reduces bone resorption via osteoprotegerin and RANK-ligand. *J Transl Med.* 2013;11:271. DOI: 10.1186/1479-5876-11-271.
- Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):409-13. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.017.
- Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):128-35. DOI: 10.1177/2042018816641351.
- Jadzic J, Djonic D. Bone loss in chronic liver diseases: Could healthy liver be a requirement for good bone health? *World J Gastroenterol.* 2023;29(5):825-33. DOI: 10.3748/wjg.v29.i5.825.
- Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4270. DOI: 10.3390/ijms20174270.
- Kang J, Gopakumar H, Puli SR. Prevalence of osteoporosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2023;15(1):e33721. DOI: 10.7759/cureus.33721.
- Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N, Takahashi N. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. *J Biochem.* 2016;159(4):387-92. DOI: 10.1093/jb/mvv124.
- Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(3):297-306. DOI: 10.20524/aog.2016.0037.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y.
- Lee SH, Yun JM, Kim SH, Seo YG, Min H, Chung E, et al. Association between bone mineral density and nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1329-36. DOI: 10.1007/s40618-016-0528-3.
- Liang J, Meng WD, Yang JM, Li SL, Zhong MN, Hou XX, et al. The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(4):408-13. DOI: 10.1111/cen.13762.
- Lombardi G, Di Somma C, Rubino M, Faggiano A, Vuolo L, Guerra E, et al. The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(7 Suppl):18-22.
- Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(1):40-8. DOI: 10.1007/s11894-010-0166-4.
- Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol.* 2001;35(3):316-23. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00144-1.
- Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM R.* 2011;3(5):466-71. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.02.017.
- Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Mühllechner P, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2005;43(6):973-83. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.034.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-87. DOI: 10.1210/er.2004-0002.
- Nakchbandi IA, Mitnick MA, Lang R, Gundberg C, Kinder B, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 soluble receptor predict rates of bone loss in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4946-51. DOI: 10.1210/jc.2001-011814.
- Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(11):660-70. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.166.
- Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9427-38. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9427.
- Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(2):69-74. DOI: 10.1016/j.tem.2014.11.004.
- Otete H, Deleuran T, Fleming KM, Card T, Aithal GP, Jepsen P, et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. *J Hepatol.* 2018;69(3):697-704. DOI:

## Наукові огляди

10.1016/j.jhep.2018.04.002.

33. Qaseem A, Hicks LA, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Shamliyan T, Cooney TG. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176:224-38. DOI: 10.7326/M22-1034.

34. Rahimi RS, Rockey DC. Complications and outcomes in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(3):204-9. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283460c7d.

35. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, Lim SK, Kim SH. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(5):545-49. DOI: 10.1007/s00774-013-0524-z.

36. Salari N, Darvishi N, Bartina Y, Larti M, Kiaei A, Hemmati M, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):669. DOI: 10.1186/s13018-021-02821-8.

37. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and management of cirrhosis-related osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1423462. DOI: 10.1155/2016/1423462.

38. 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):1439-43. DOI: 10.1007/s00198-014-2655-z.

39. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: a review of treatment options. *P T.* 2018;43(2):92-104.

40. van Leeuwen JP, van Driel M, van den Bemd GJ, Pols HA. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2001;11(1-3):199-226.

41. Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, Greenwald M, Crans G, Muchmore DB. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2003 Oct;14(10):814-22. DOI: 10.1007/s00198-003-1434-z.

42. Yang YJ, Kim DJ. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2604. DOI: 10.3390/ijms22052604.

## Відомості про авторів

**Ткаченко Тетяна Володимирівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0001-6355-6995>

**Пентюк Наталя Олександрівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0001-8132-1364>

**Пентюк Лариса Олександрівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-8012-1712>

**Томашкевич Галина Іванівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, <https://orcid.org/0009-0007-7859-1313>

## Information about the authors

**Tetyana Tkachenko** – PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, [tatiana.tkachenko88@gmail.com](mailto:tatiana.tkachenko88@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6355-6995>

**Nataliia Pentiuk** – DM, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0001-8132-1364>

**Larysa Pentiuk** – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine №3 of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8012-1712>

**Halyna Tomashkevych** – PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, <https://orcid.org/0009-0007-7859-1313>

*Надійшла до редакції 10.05.23*

*Рецензент – проф. Глацук Т.О.*

*© Т.В. Ткаченко, Н.О. Пентюк, Л.О. Пентюк, Г.І. Томашкевич, 2023*