ФГБОУ ВО СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ

ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КИРГУЕВА ОКСАНА ИРБЕКОВНА

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Тотров Игорь Николаевич

Владикавказ, 2017г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 6

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1. Современные представления об этиопатогенезе циррозов печени 12

1.2. Остеопороз 21

1.2.1. Костная ткань 22

1.2.2. Ремоделирование костной ткани 24

1.2.3. Маркеры ремоделирования костной ткани 29

1.2.4. Современные методы лечения остеопороза 33

1.2.5. Общие патогенетические аспекты циррозов печени и остеопороза 36

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41

2.1. Общая клиническая характеристика больных 41

2.2. Методы исследования 44

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 49

3.1. Состояние МПКТ у больных ЦП по данным ОДМ 49

3.2. Содержание тестостерона в сыворотке крови больных циррозом печени 56

3.3. Содержание эстрадиола в сыворотке крови больных циррозом печени 62

3.4. Содержание С-концевых телопептидов (СТх) в сыворотке крови больных ЦП 66

3.5. Содержание остеокальцина (ОКЦ) в сыворотке крови больных циррозом печени 77

3.6. Содержание общего кальция (Ca) в сыворотке крови больных циррозом печени 81

3.7. Медикаментозная профилактика остеопороза у мужчин, страдающих циррозом печени 84

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 89

ВЫВОДЫ 101

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 102

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГА - американская гастроэнтерологическая ассоциация
АЛТ - аланиновая аминотрансфераза
АСТ - аспарагиновая аминотрансфераза
АФП - альфафетопротеин
БФ - бисфосфонаты
ВРВП - варикозно расширенные вены пищевода
ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза
ДИ - доверительный интервал
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ЗГТ - заместительная гормональная терапия
ИМТ - индекс массы тела
МПКТ - минеральная плотность костной ткани
ОШ - отношение шансов
ПБЦ - первичный билиарный цирроз
ПН - печеночно-клеточная недостаточность
ПСХ - первичный склерозирующий холангит
ПТГ - паратиреоидный гормон
ПТИ - протромбиновый индекс
ЦП - цирроз печени
ЦПА - цирроз печени алкогольной этиологии
ЦПВ - цирроз печени вирусной этиологии
УЗИ - ультразвуковое исследование
ЩФ - щелочная фосфатаза
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
Cross Laps - продукт распада коллагена I типа
OPG - остеопротегерин
ОП - остеопороз

ГК - глюкокортикоиды

Э - эстрадиол

Т - тестостерон

ОК - остеокласты

ОБ - остеобласты

$1,25(OH)_2Д_3$ - кальцитриол

КТ - кальцитонин

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение минеральной плотности костной ткани различной степени выраженности в России, как и во всем мире, является одной из важнейших проблем здравоохранения, так как частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. Причиной поражения костной ткани может быть не только первичное нарушение костного обмена, но и ряд соматических заболеваний. Остедистрофия среди больных с патологией печени развивается по данным одних авторов в 20-30% случаев, а по данным других - в 70-100% [117]. Печеночная остеодистрофия – термин, появившийся во второй половине 20 века, отражающий большую распространенность и отличительные особенности метаболической патологии костной ткани, встречающейся у больных циррозом печени [40]. Данное понятие подразумевает под собой остеопению различной степени выраженности, в том числе и остеопороз. Остеопороз – социальная проблема 21 века, которая характеризуется нарушением микроархитектоники и снижением массы костной ткани, приводит к снижению прочности кости, повышению риска переломов, которые, в свою очередь, существенно снижают качество жизни людей из-за нарушения функциональной активности вследствие постоянных болей, тем самым отягощая жизнь не только самого больного, но и его семьи и общества в целом [72, 73].

Патогенез остеодистрофии при печеночной патологии на сегодняшний день пока полностью не ясен, однако благодаря различным экспериментальным, эпидемиологическим и клиническим исследованиям выделены основные звенья ухудшения обмена кости: дефицит витамина D, гипогонадизм, гипотиреоз.

Дополнительными факторами риска снижения минеральной плотности костной ткани могут быть образ жизни – вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), неполноценное питание (недостаточное поступление кальция и витамина D), низкая физическая активность или же наоборот, повышенные физические нагрузки; применение лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, гепарин, антиконвульсанты, гормоны щитовидной железы, антацидные препараты и др.) [189].

Ранее предполагалось, что наиболее выраженное снижение минеральной плотности костной ткани встречается при хронических заболеваниях печени, сопровождающихся синдромом холестаза вследсвие мальсабсорбции витамина D3 и кальция [108].

Однако, на основании результатов последующих исследований было выяснено, что остеопатии при других нозологических формах цирроза печени встречаются с не меньшей частотой [182]. Имеются разнородные сведения о частоте встречаемости печеночной остеодистрофии у больных мужского пола, так как лица, страдающие холестатическими заболеваниями печени, такими как ПБЦ, ПСХ – преимущественно женщины, пожилого возраста, которые естественно более склоны к остеопорозу. Но главным, и до сих пор дискутируемым вопросом на сегодняшний день остается то, является ли остеопения осложнением цирроза печени, или же результатом инволютивных процессов, происходящих как в организме женщины (менопауза), и так и в организме мужчин (гипогонадизм). Кроме этого, применяющаяся в ряде случаев кортикостероидная терапия или злоупотребление алкоголем, которые сами по себе обладают резорбтивным эффектом на костную ткань, заставляют сомневаться в непосредственном участии патогенетических процессов заболевания печени в развитии остеопенического синдрома у больных.

Остеопороз и остеопоретические переломы обычно рассматриваются, как патология, характерная для женщин в постменопаузе и пожилого возраста.

Однако остеопороз нередко встречается и у мужчин [143]. Фактически 30% всех случаев остеопоретических переломов бедра, которыми страдает население планеты, происходят у лиц мужского пола. Среди всех случаев остеопороза его частота у мужчин составляет 20%. Очевидно, поскольку остеопороз протекает без симптомов до момента перелома костей скелета, необходимо оценивать риск остеопороза не только у женщин, но и мужчин и при наличии факторов риска проводить активную профилактику и лечение.

Благодаря объективизации диагностики метаболической патологии костной системы (т.е. методам, позволяющим оценить МПК, таким, как денситометрия, биохимические маркеры костной резорбции и остеогенеза), стало возможным установить распространенность остеопении при циррозе печени и оценить эту проблему с точки зрения медицины, базирующейся на доказательствах.

Представляется важным с профилактической точки зрения своевременное определение уровня тестостерона и эстрадиола у мужчин с циррозом печени, при необходимости максимально рано компенсируя их недостаток. Кроме того, актуальной проблемой является разработка алгоритма профилактики, диагностики и лечения нарушений МПК в гастроэнтерологической практике.

Все вышеизложенное определяет цель настоящего исследования.

Цель работы: Повышение качества диагностики остеопороза у мужчин с ЦП на основании уточнения патогенетических особенностей костного ремоделирования у этой категории больных

Задачи исследования:

1. Определить минеральную плотность костной ткани у мужчин с циррозом печени с помощью остеоденситометрии.
2. Изучить содержание тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови у больных циррозом печени.

3. Определить маркеры костного ремоделирования у мужчин с циррозом печени.

4. Выявить общие патогенетические аспекты циррозов печени и остеопороза, определить корелляционные связи между показателями тяжести цирроза печени и маркерами ремоделирования костной ткани.

5. Предложить метод медикаментозной профилактики переломов костей у мужчин, страдающих циррозом печени.

Научная новизна

1. Впервые с применением комплекса инструментальных и лабораторных методов выявлены особенности развития остеопении и остеопороза у мужчин с циррозом печени. Установлена высокая частота встречаемости снижения МПКТ у данной категории больных.

2. Обнаруженные достоверно низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в L1-L4 являются одним из ключевых факторов риска развития переломов у данной категории больных.

3. Определена взаимосвязь между тяжестью течения заболевания и прогрессированием остеодистрофии, а также влияние алкоголя на костную ткань. Определена прогностическая значимость для развития остеопении и/или остеопороза клинических и этиологических факторов: класс С по Чайлд-Пью для больных циррозом печени, употребление/злоупотребление алкоголем.

4. Изучено влияние половых гормонов на процессы костного ремоделирования у мужчин с циррозом печени. Показано, что снижение тестостерона увеличивает частоту остеопении и остеопороза во всех подгруппах.

Практическая значимость работы

1. Уточнена частота встречаемости остеопении и остеопороза у мужчин с циррозом печени.

2. Показаны особенности развития остеопении и ОП в группах больных циррозом печени в зависимости от этиологии заболевания.

3. Установлено, что одной из причин снижения МПКТ у мужчин с циррозом печени является употребление/злоупотребление алкоголем.

4. Уточнено влияние состояния функции половых желез на костную ткань у мужчин с циррозом печени.

5. Внедрение результатов исследования позволит дополнить методику обследования больных и терапию заболеваний для профилактики осложнений.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы включало 2 части - теоретическую и экспериментальную. Теоретическая часть была посвящена сбору и анализу данных литературных источников об имеющейся на данный момент информации о состоянии костной ткани у больных с циррозом печени.

Экспериментальная часть включала клиническое обследование больных, остеоденситометрическое исследование, проведение исследования уровня тестостерона, эстрадиола, остеокальцина и С-концевых телопетидов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Согласно данным исследования, определялась лечебная тактика ведения больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У мужчин с циррозом печени снижается МПКТ.

2. У мужчин с циррозом печени развитие остеопении и остеопороза является результатом высокой активности костной резорбции при нормальном костеобразовании.

3. Развитие остеопении или остеопороза связано с этиологией заболевания, степенью тяжести печеночно-клеточной недостаточности

4. Низкое содержание тестостерона у мужчин с циррозом печени является причиной высокой активности костной резорбции.

5. Имеется корреляционная связь между уровнем альбумина, отражающим тяжесть течения цирроза печени и МПКТ, Ctx.

6. Необходима медикаментозная профилактика изменений плотности кости у мужчин с циррозом печени препаратами альфакальцидола в сочетании с кальцием.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Материалы диссертации доложены на XIV конференции молодых ученых СОГМА, РСО-Алания (2016г). По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 3 – из списка журналов, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций.

Основные положения исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ревматологического отделения клинической больницы СОГМА, в работу терапевтических и гастроэнтерологических кабинетов поликлиник г. Владикавказ, используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней СОГМА.

Глава 1. Обзор литературы

1.1.Современные представления об этиопатогенезе циррозов печени

Цирроз печени, как хроническое заболевание печени, характеризующееся замещением нормальной ткани печени фиброзной тканью с образованием узлов – регенератов, нарушением цитоархитектоники печени и появлением портальной гипертензии с развитием в конечной стадии хронической печеночной недостаточности, остается важной медицинской и социальной проблемой.

По данным ВОЗ в 2002 году от цирроза печени в мире умерло 786 ООО человек. Смертность от цирроза печени при этом составила в среднем 12,6 человек на 100 000 населения (ВОЗ, 2004).

В России коэффициент смертности по циррозу печени превышает среднемировой в три раза и ежегодно является причиной смерти 50000 человек. ЦП — шестая по частоте причина смерти в России, опередившая такие распространенные онкологические заболевания, как раки желудка и толстой кишки [135].

Согласно последней классификации (Лос–Анджелес, 1994) циррозы различают по этиологии, морфологическими изменениями печени, степени активности, определяемой биохимическими тестами (активность АЛТ)

Различают следующие циррозы печени, в зависимости от этиологии:

1. Вирусные гепатиты B, C, D, E, G, F, цитомегаловирусиый и др. - по данным серологических и эпидемиологических исследований являются причиной 20—70% случаев цирроза печени, который раньше считали криптогенным.

2. Алкогольный цирроз печени (цирроз Лаэннека) Цирроз печени может развиться у любого человека, регулярно употребляющего алкоголь; практически не играет роли при этом вид спиртного напитка, а только важны

продолжительность его употребления и количество алкоголя. Чем больше суточная доза алкоголя, тем быстрее развивается цирроз. Скорость метаболизма этанола определяется генетически. Многие больные, злоупотребляющие алкоголем, питаются неполноценно (дефицит витаминов, белков). Само по себе это не приводит к циррозу, но в сочетании с употреблением алкоголя может усиливать повреждение печени. В повреждении печени, по-видимому, не маловажны и другие факторы, так как цирроз печени развивается лишь у 10—15% больных алкоголизмом. У женщин алкогольные поражения печени, как правило, развиваются при употреблении меньших доз алкоголя. Это может быть связано с более низкой активностью алкогольдегидрогеназы в слизистой желудка. В развитии цирроза печени у больных алкоголизмом принимают участие иммунные механизмы.

3. Кардиогенный цирроз – результат повреждения гепатоцитов при тяжелой хронической правожелудочковой недостаточности вследствие длительного венозного застоя в печени, характеризуется выраженным фиброзом и образованием узлов регенерации.

4. Криптогенный цирроз - цирроз неизвестного происхождения (встречается у 10% больных).

5. Цирроз вследствие паразитарных и инфекционных заболеваний: токсоплазмоз, бруцеллез, шистосомозы, эхинококкоз.

6. Лекарственные препараты (метотрексат, изониазид, пероральные контрацептивы, метилдофа, пергексилин оксифенизатин, , пирролидизиновые алкалоиды), и другие токсические соединения (соединения фосфора, мышьяка, хлорированные углеводороды).

7. Наследственные нарушения обмена веществ: гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, недостаточность а1-антитрипсина, галактоземия, синдром Фанкони, болезнь Гоше, гликогенозы, непереносимость фруктозы, тирозинемия.

8. Аутоиммунный цирроз (первичный билиарный) развивается преимущественно у женщин.

9. Поражение внепечёночных желчных путей – первичный склерозирующий холангит (развивается преимущественно у мужчин).

10. Прочие причины: обструкция венозного оттока (синдром Бадда-Киари), сахарный диабет, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, муковисцидоз, саркоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», еюноилеоанастомоз.

Несмотря на относительно благоприятную обстановку по вирусным гепатитам, определенные успехи в профилактике и лечении их, на сегодняшний день отмечается увеличение смертности от цирроза печени, и, к сожалению, по данным ВОЗ 80% среди причин развития ЦП отнесено только к возрастанию потребления алкоголя – наиболее значимого этиологического фактора. Более редкими причинами, приводящими к циррозу печени, являются неалкогольная жировая болезнь печени, наследственные (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова) заболевания печени, аутоиммунные (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит) и др.

Иммуновоспалительный процесс в печени, который характеризуется трансформацией здоровой печеночной ткани в цирротическую, развивающийся в течение многих месяцев и даже лет, является результатом создания поколения патологочески измененных клеток – генного аппарата гепатоцитов. Некроз гепатоцитов – основное звено в генезе алкогольного цирроза печени, обусловленный аутоиммунными процессами и прямым токсическим действием этанола. Важный фактор патогенеза и при циррозе, развивающемся у больных вирусными гепатитами B, C и D – сенсибилизация иммуноцитов к собственным тканям организма. Здесь, основной мишенью аутоиммунной реакции представляется печеночный липопротеид.

О портальной гипертензии, следующем этапе развития патологического процесса говорят, если давление в воротной вене превышает 30 см вод. ст. В норме благодаря низкому сопротивлению печеночных синусоидов давление в воротной вене невелико: 10—15 см вод. ст. Повышение сопротивления оттоку крови из воротной вены - основная причина портальной гипертензии. Затруднение кровотока на любом уровне (от правых отделов сердца до притоков воротной вены) приводит к ретроградной передаче повышенного давления, так как в венах воротной системы печени нет клапанов,. В зависимости от локализации препятствия относительно синусоидов выделяют три типа портальной гипертензии: 1) пресинусоидальную; 2) синусоидальную и 3) постсинусоидальную. При циррозе печени обычно развивается синусоидальная портальная гипертензия. Но, обструкция может возникать сразу на нескольких уровнях. Кроме того, причиной портальной гипертензии может быть усиление кровотока в воротной системе печени.

Следствием портальной гипертензии, в свою очередь, являются портокавальное шунтирование крови и, как осложнение, печеночная кома; Печеночная энцефалопатия — это комплекс психических и нервно-мышечных нарушений, развивающихся в результате токсического влияния продуктов азотистого метаболизма на ЦНС. Патогенез энцефалопатии не всегда одинаков. Накопление токсичных веществ в организме при циррозе печени может быть обусловлено печеночноклеточной недостаточностью и наличием портокавальных анастомозов. Токсическими свойствами обладает ряд ароматических аминокислот и аммиак, а также некоторые другие продукты обмена белка. В обычных условиях аммиак почти полностью метаболизируется печенью. Кровь, выходящая из печени, содержит повышенное количество токсичных продуктов, поскольку при печеночно-клеточной недостаточности нарушается синтез мочевины. Повышение их содержания в крови обусловлено наличием портокавальных анастомозов, через которые значительная часть

крови, минует печень, оттекая от кишечника и богатая аммиаком и другими ароматическими соединениями.

Это, в свою очередь, приводит к накоплению токсичных веществ, повреждению гематоэнцефалического барьера, и, как следствие – к изменению состава аминокислот в центральной нервной системе (ЦНС). В результате этого нарушается синтез норадреналина и дофамина, увеличивается синтез ложных нейротрансмиттеров (тирамина, октопамина и др.), повышается содержание серотонина. Эти вещества и вызывают нарушение функции ЦНС. При исследовании спинномозговой жидкости в норме сумма содержания лейцина, валина и изолейцина превышает сумму содержания тирозина, фенилаланина и триптофана в 3 и более раз. При наличии печеночной энцефалопатии это соотношение уменьшается в 2 раза.

Выделяют четыре стадии печеночной энцефалопатии.

На I стадии у больных может появиться апатия, изменяется настроение, замедляются психические реакции, нарушается сон, иногда первым симптомом является эйфория с периодами некоторого психомоторного возбуждения, реже — агрессивность. Обычно критика и ориентация сохранены.

На II стадии появляются более выраженные психические и неврологические нарушения. Больные плохо ориентируются в пространстве и времени. Периодами наступает оглушенность. Наблюдается хлопающий тремор.

Для III стадии характерны выраженные пирамидные (гиперрефлексия, рефлекс Бабинского) и экстрапирамидные (ригидность мышц, мышечная гипертония, дизартрия, гипомимия, нарушение координации движений) расстройства, развивается ступор, нарушаются зрачковые рефлексы, который может иногда прерываться кратковременным возбуждением. В этот период, обычно, появляется «печеночный» запах изо рта, который обусловлен

выделением летучих ароматических соединений из легких (наркоптана, виндола и др.).

IV стадия — печеночная кома. В этот период определяется снижение сухожильных рефлексов, значительное сужение зрачков. Периоды нарушения сознания могут чередоваться с периодами более ясного сознания, реакция на болевые раздражители бывает вначале сохранена, иногда наблюдаются эпизоды возбуждения. В конечной фазе появляется дыхание Чейна — Стокса или Кусмауля, исчезает реакция зрачков на свет, не наблюдаются уже периоды возбуждения. При отсутствии сведений о наличии предшествующего заболевания печени, дифференцировать печеночную кому с другими комами не всегда легко. Провоцирующими факторами печеночной энцефалопатии являются: желудочно-кишечное кровотечение, накопление азотистых соединений , почечная недостаточность, избыточное потребление белка, запор, лекарственные средства (транквилизаторы, наркотические анальгетики, снотворные), гипоксия, инфекции, электролитные и кислотно-щелочные нарушения, операции.

Геморрагический синдром, угрожающий нередко жизни больного, развивается в результате нарушения белковой функции печени – синтеза факторов свертывания крови, приводящей к кровотечениям из расширенных вен пищевода и геморроидальных вен - характерным для портальной гипертензии, вследствие образования анастомозов воротной вены.

Асцит, встречающийся более чем у 50% больных циррозом печени, так же является характерным проявлением портальной гипертензии. Вначале задержка жидкости при увеличении сопротивляемости печени компенсируется усиленным лимфооттоком, который в этих случаях превышает нормальные показатели в 2—2,5 раза, дростигая 20 л в сутки. Если скорость накопления интерстициальной жидкости превышает способность ее удаления с лимфой, то происходит пропотевание ее в полость брюшины и образование асцита. Вторым

важным фактором патогенеза асцита является печеночно-клеточная недостаточность, которая может прогрессировать при нарушении нормального оттока жидкости от печени. Печеночно-клеточная недостаточность способствует развитию асцита вследствие гипоальбуминемии, обусловливающей снижение онкотического давления и гормональных нарушений (повышение в крови уровня альдостерона, эстрогенов, а возможно, и уменьшение активности натрийуретического гормона). Возможен и другой механизм, играющий известную роль в начальных стадиях развития асцита. Повышение давления в системе воротной вены приводит к увеличению депонирования крови селезенкой. Снижение эффективного плазменного тока и уменьшение клубочковой фильтрации приводят к задержке натрия и способствуют появлению асцита. По-видимому, в разные стадии развития асцита возможно преобладание тех или иных механизмов.

Диагностика асцита при обычном обследовании больного возможна при накоплении более 500 мл жидкости. В последнее время для выявления меньшего количества жидкости в брюшной полости используют ультразвуковой метод.

Со спленомегалией, еще одним осложнением портальной гипертензии, связаны тромбоцитопения (усиленное депонирование кровяных пластинок в селезенке), лейкопения, анемия (повышенный гемолиз эритроцитов). (К.м.н. И.И. Садовникова РГМУ).

Нередко, особенно при алкогольном циррозе, наблюдаются инфекционные осложнения – «спонтанный» бактериальный перитонит при асците (предполагают, что в его развитии важная роль принадлежит условно–патогенной кишечной бактериальной флоре – под влиянием отека кишечных петель в результате нарушений иммунитета и лимфостаза кишечная флора приобретает четкие патогенные свойства, проникая в свободную брюшную полость), пневмонии, сепсис.

Общеизвестными являются вышеизложенные осложнения цирроза печени, однако, несмотря на проведенные ранее исследования, четкого объяснения вопросов патогенеза и этиологии развития печеночной остеодистрофии, ассоциированной с гормональными нарушениями, на сегодняшний день нет.

В норме гепатоциты обеспечивают иноктивацию ряда гормонов – эстрогенов, андрогенов, минералокортикоидов, глюкокортикоидов. В результате заболевания возникает повышение уровня этих гормонов. В частности, гиперэстрогения приводит к появлению таких признаков заболевания, как телеангиоэктазии (сосудистые звездочки), в большом количестве определяемые на коже груди, лица, рук, причем их количество повышается с течением заболевания. Гиперэстрогения приводит у мужчин к исчезновению оволосения по мужскому типу (на руках, груди, животе , спине), исчезновению роста волос в области бороды и усов, отмечается гинекомастия . покраснение кожи ладоней и подошв еще один характерный признак заболевания, объясняемый гиперэстрогенией. У женщин в результате гиперэстрогении может отмечаться бесплодие, нарушается менструальный цикл, у мужчин гиперэстрогения сопровождается появлением импотенции.

Под влиянием андрогенов достигается пиковая костная масса и поддерживается костная масса в течение жизни. У мужчин молодого возраста с гипогонадизмом наблюдается четкая корреляция между снижением уровня тестостерона и МПКТ, а заместительная терапия тестостероном приводит к увеличению костной массы [123]. Хотя основной причиной остеопороза у мужчин является пожилой возраст и генетические факторы, у 30–60% его развитие связано со вторичными факторами риска, одним из которых являются различные нозологические формы заболеваний печени. Поскольку у мужчин костная масса все же выше, чем у женщин, частота остеопоретических переломов начинает нарастать примерно на 10 лет позже [110], после 75 лет.

Учитывая более низкую общую продолжительность жизни у мужчин, чем у женщин, вклад остеопороза в заболеваемость не столь заметен, как у женщин. Однако с учетом прогнозируемого увеличения продолжительности жизни (по крайней мере, в развитых странах) предполагается существенное увеличение частоты остеопоретических переломов у мужчин в течение ближайшего десятилетия [96].

По данным ряда исследователей снижение МПКТ у мужчин более четко коррелирует со снижением уровня эстрадиола, нежели тестостерона [89, 129, 176]. Учёные до сих пор выясняют, как тестостерон влияет на костеобразование. "Возможно, тестостерон имеет основное значение", - говорит Мистковский, эндокринолог Медицинского Центра Вирджинии Мэйсон в Сиэтле и преподаватель медицинского отделения Университета Вашингтона в Сиэтле - "но также важно не умалять значение преобразования тестостерона в эстроген, так как эстроген способствует сохранению плотности костной ткани – как у мужчин, так и у женщин ".

Однако каковы фармакологические перспективы применения эстрадиола у мужчин с остеопорозом, в настоящее время не ясно.

Очевидна необходимость дальнейшего совершенствования профилактики и терапии метаболической печеночной остеодистрофии, несмотря на значительный рост выявления снижения МПКТ в последние годы у лиц с ЦП в связи с появлением новых технологий в медицине.

1.2 ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз – заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) и минеральной плотности кости [160].

ОП относится к числу наиболее распространенных заболеваний, и, по современным данным свыше 200 млн человек страдают ОП [172]. Разнообрызны причины, приводящие к остеопорозу. На долю первичного остеопороза приходится 85%, в то время как вторичный составляет 15%.

Классификация остеопороза

А. Первичный остеопороз

- Постменопаузальный остеопороз (I тип)
- Сенильный остеопороз (II тип)
- Ювенильный остеопороз
- Идиопатический остеопороз

Б. Вторичный остеопороз

- заболевания эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм - синдром и болезнь Иценко-Кушинга , гипогонадизм, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, гипопитуитаризм, сахарный диабет(инсулинозависимый),
- ревматические заболевания (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)
- заболевания органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени)
- заболевания почек (синдром Фанкони, почечный канальциевый ацидоз, хроническая почечная недостаточность)

- заболевания крови (лимфомы, миеломная болезнь, системный мастоцитоз, талассемии, лейкозы)

- другие состояния и заболевания (хронические обструктивные заболевания легких, длительная иммобилизация, овариоэктомия, нарушение питания, нервная анорексия, трансплантация органов и др.)

- генетические нарушения (синдром Марфана, несовершенный остеогенез, гомоцистинурия и лизинурия, синдром Элерса-Данлоса и др.)

- медикаменты (кортикостероиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, гормоны щитовидной железы, алюминийсодержащие антациды,).

Данная классификации была принята на заседании президиума Российской ассоциации по остеопорозу в январе 1997 года. В Международной классификации болезней X пересмотра различают ОП с патологическими переломами костей и ОП без патологических переломов.

По морфологическим критериям выделяют: кортикальный, трабекулярный и смешанный ОП.

По метаболической активности: ОП с высоким костным обменом, с низким уровнем метаболизма костной ткани и с нормальными показателями костного метаболизма.

1.2.1. Костная ткань

Кость – динамичная живая структура, обладающая высокой чувствительностью к различным регуляторным механизмам, а также к эндогенным и экзогенным влияниям. Процессы активной перестройки и обновления костных структур, продолжающиеся в течение всей жизни, являются наглядным показателем метаболической активности костной ткани.

Костная ткань является разновидностью соединительной, образующая вместе с хрящевой скелетную систему. Скелет состоит из двух типов костной ткани: кортикальной (компактной) кости, на долю которой приходится 80%

массы скелета взрослого, и губчатой (трабекулярной), представляющей 20% скелета, но являющейся наиболее метаболически активной [64].

Компактное вещество особенно развито в тех костях и их частях, которые осуществляют функции движения и опоры. К примеру, из компактного вещества выстроено тело длинных трубчатых костей. Компактное вещество характеризуется низкой скоростью метаболизма, но благодаря ему создается прочность кости. Губчатое вещество образовано множеством трабекул, которые располагаются по направлениям максимальной нагрузки. Им образованы эпифизарные утолщения трубчатых костей, а также короткие плоские кости [44]. В позвоночнике распределение костной ткани происходит следующим образом. Позвонок состоит из тела и дуг. Тело его напоминает трубчатую кость, в центре которого расположено губчатое вещество, окруженное хрящевыми пластинками и тонким кортикальным слоем, которые с межпозвоночными дисками составляют единое целое. Дуги позвонков главным образом состоят из кортикального слоя и небольшого количества губчатого вещества [45]. Создают, меняют и контролируют костную ткань остеобласты (ОБ), остеокласты (ОК), остеоциты (ОЦ).

ОБ-крупные клетки с базофильной цитоплазмой, развивающиеся из стромальных клеток костного мозга, основной функцией которых является синтез белков костной ткани (коллаген, протеингликаны) и осуществление процесса остеогенеза [67].

ОК-гигантские многоядерные клетки, аналоги макрофагов, развивающиеся из клеток предшественников мононуклеарных лейкоцитов, основная функция которых - резорбция кости [85, 87].

ОЦ-метаболически малоактивные костные клетки, которые происходят из остеобластов, осуществляющие транспорт питательных веществ и минералов в костной ткани [160].

Межклеточное вещество (костный матрикс) костной ткани состоит из: основного вещества и волокон, в которых содержатся соли кальция. Волокна состоят из коллагена I типа и складываются в пучки. Основное вещество 12 костной ткани состоит из гликозоаминогликанов и протеогликанов. Соли кальция образуют кристаллы гидроксиапатита, обеспечивая прочность костей, фосфорнокислые соли кальция одновременно являются депо кальция и фосфора в организме [9].

Костная ткань представляет собой сложную динамическую структуру, обладающей способностью к постоянной регенерации. Пик костной массы достигается к 28-30 годам, после регенерация костной ткани происходит благодаря процессу ремоделирования кости, который продолжается на протяжении всей жизни, и каждые 10 лет приводит к полной замене «старого» скелета на новый [121, 151]. Способность костной ткани к самостоятельному ремоделированию способствует не только адаптации и обновлению, но и заживлению микропереломов и трещин [38].

1.2.2. Ремоделирование костной ткани

По данным различных источников все факторы, регулирующие процесс костного ремоделирования, можно разделить на четыре основные группы:

1. кальцийрегулирующие гормоны (их основная функция - поддержание на физиологическом уровне концентрации ионизированного кальция в крови), к которым относятся КТ, ПТГ, а также активный метаболит витамина D_3 - кальцитриол.

1. другие системные гормоны - ГКС, тиреоидные (тироксин и трийодтиронин), инсулин, и половые гормоны (андрогены, эстрогены), СТГ.

2. паракринные факторы - тромбоцитарные факторы роста, инсулиноподобные факторы роста (ИПФР) I и II**,** эпидермальный фактор роста и др.

3. местные факторы - цитокины (интерлейкины, интерферон-у, а-ФНО,), костные белки (остеонектин, остеокальцин), ионы (кальций, магний, фосфат, фтор), оксид азота, простагландины.

Важную роль в поддержании и формировании скелета играет кальциевый гомеостаз. Кальций – один из основных минералов, необходимых для нормального обмена в кости. Кальций не производится в организме, он постоянно должен поступать извне, при этом суточное потребление кальция зависит от возраста человека. Адекватное поступление кальция в организм жизненно необходимо как для поддержания пика костной массы (максимум плотности костной ткани достигается до 25 лет), так и для его достижения [176].

В организме взрослого человека содержится в среднем около 1000 г кальция, 99% которого находится в скелете в виде гидроксиапатита, а 1% - во внеклеточной жидкости и в мягких тканях. Около 1% содержащегося в скелете кальция свободно обменивается с внеклеточной жидкостью и представляет собой важный, постоянно готовый к использованию пул этого элемента.

В плазме крови имеются три фракции кальция: ионизированный (около 50% от общей концентрации), связанный с белками, преимущественно с альбумином, и комплексированный, входящий в состав солей.

Только ионизированный кальций (Ca^{2+}) физиологически активен, а концентрация его поддерживается на определенном уровне и регулируется рядом физиологических механизмов. Даже небольшое изменение уровня ионизированного кальция в крови сопровождается гормональной реакцией, направленной на сохранение его стабильной концентрации.

Уровень Ca^{2+} строго контролируется и рассматривается как физиологическая константа (0,98-1,13 ммоль/л). Концентрация его регулируется тремя органами – кишечником, почками и костной тканью, и тремя основными

гормонами – паратиреоидный гормон, $1,25(OH)_2Д_3$ и, вероятно, кальцитонином (за счет механизмов обратной связи – feed back).

ПТГ вырабатывается клетками паращитовидных желез. Основная роль ПТГ в организме – поддержание гомеостаза кальция. Паратгормон осуществляет свою функцию, воздействуя на 3 органа-мишени: кости, почки и кишечник [76].

В костях ПТГ стимулирует катаболические процессы. Следует отметить, что ОК, осуществляющие костную резорбцию, не имеют на своей мембране рецепторов к ПТГ и активируются благодаря местным факторам, синтезируемым ОБ, которые обладают рецепторами к ПТГ [16]. Это является объяснением того факта, что малые дозы ПТГ и интермиттирующий характер его введения приводят к анаболическому эффекту, и делает возможным создание новых лекарственных препаратов на основе этого гормона. Стимулами к увеличению выработки ПТГ является снижение концентрации кальция и магния в крови, повышение содержания адреномиметиков, секретина, кортизола. Угнетение секреции ПТГ происходит по принципу обратной связи при повышении уровня кальция в крови [90].

Кальцитонин (КТ) - полипептидный гормон, вырабатываемый парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Рецепторы к КТ обнаружены на мембранах ОК, в головном мозге, кишечнике. Основной биологический эффект КТ - торможение остеокластической резорбции кости [76]. Важная физиологическая функция этого гормона состоит в защите организма от острой гиперкальциемии. Обнаружено «анаболическое остеобластное» влияние КТ на костную ткань, что проявляется в улучшении качества кости. Особое место среди веществ, регулирующих обмен костной ткани, занимают активные метаболиты витамина D. Наиболее значимым и активным метаболитом этого витамина является является кальцитриол. Спектр его физиологического действия очень широк. Под влиянием кальцитриола в

кишечнике увеличивается всасывание кальция путем индукции протеинов, ответственных за его транспорт. В почках кальцитриол способствует увеличению канальцевой реабсорбции кальция. Кальцитриол оказывает многоплановое действие на костную ткань. Основная мишень этого гормона в костях - ОБ, на котором расположено большое количество рецепторов к кальцитриолу. ОК активизируются главным образом в ответ на сигнал с ОБ. В последних под влиянием кальцитриола повышается синтез ТФРb и увеличивается количество рецепторов к ИФР1. Также происходит увеличение синтеза коллагена I и матричных протеинов. На ОЦ были найдены рецепторы к кальцитриолу. Таким образом, можно предположить, что этот гормон способен улучшать качество кости. Следует отметить, что скелетные мышцы также являются органом-мишенью для метаболитов витамина D. В настоящее время ясно, что кальцитриол играет центральную роль в физиологии мышц [16].

Настоящий интерес к изучению печеночной остеодистрофии подстегнут открытием в 1969 году процесса 25- гидроксилирования в печени, превращающего неактивную форму витамина $Б_3$ - холекальциферол, - в одну из активнейших - 25(OH)$Б_3$- гидрохолекальциферол или кальцидиол. Второй по активности метаболит витамина образуется в почках [2] путем 1 а-гидроксилирования 25(OH)$Б_3$ в 1,25$(OH)_2В_3$ - дигидроксихолекальциферол (кальцитриол).

Биологическое действие активных метаболитов витамина $Б_3$ сводится к стимуляции синтеза белка кальмодулина, связывающего и транспортирующего ионы кальция в кишечнике, абсорбции фосфора, тем самым повышая их уровень в сыворотке крови. У женщин в менопаузе эстроген повышает уровень кальцитриола (1,25 $(OH)_2D_3$) путем увеличения его продукции в почках через стимуляцию кишечной абсорбции кальция. Снижение уровня метаболитов витамина D3 в менопаузе не доказано. Выявлено уменьшение рецепторов к витамину D3 в ткани кишечника и

снижение аккумуляции кальцитриола (1,25 (OH)2 D3) в кости с увеличением возраста [95].

Гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) в скелетных тканях действуют, прежде всего, на формирование хряща, не оказывая заметного влияния на синтез матриксных белков и репликацию клеток кости [124, 125]. В то же время гиперпродукция этих гормонов нередко сопровождается повышением костной резорбции, гиперкальциемией, снижением уровней кальциемических гормонов и всасывания кальция в кишечнике [93].

Эстрогены относятся к числу основных системных гормонов - регуляторов костного метаболизма. Согласно литературным данным на тканевом уровне действие эстрогенов тормозит, как резорбцию, так и формирование кости, т.е. снижает ее метаболизм; а на органном уровне эти гормоны поддерживают баланс процессов костного ремоделирования и массу кости [142, 146].

На протяжении жизни женщины теряют около 50% губчатой и 30% кортикальной кости, в то время как мужчины 30% и 20% соответственно . Точный механизм влияния недостаточности эстрогенов на снижение плотности костной ткани до настоящего времени не выявлен, однако доказано наличие эстрогенных рецепторов на ОБ. Половые гормоны, как и ПТГ, реализуют свои эффекты на костные клетки с помощью таких цитокинов, как инсулиноподобный фактор роста-1 и ОПГ. Известно, что ИФР-1 стимулирует процесс формирования кости, а ОПГ противодействует процессу дифференциации и активизации остеокластов и тем самым снижает активность костной резорбции. Как ГК, так и дефицит Э влекут за собой уменьшение продукции остеобластами ИФР-1 и ОПГ [179].

Действие эстрогенов на костные клетки также опосредовано через местные факторы, такие как ИЛ-1, ФНО-α, М-КСФ. Известно, что женские половые

гормоны вызывают снижение уровня ИЛ-6 и ИЛ-1, ФНО-α, которые участвуют в резорбции костной ткани. Предполагают, что недостаток эстрогенов способствует снижению секреции КТ и повышенной чувствительности к резорбтивному действию ПТГ [100]. Дополнительно к действию, которое эстрогены оказывают на скелет, они способны снижать риск переломов с помощью внескелетных механизмов. Эстрогены играют важную роль в нервно-мышечной проводимости, что ведет к увеличению силы мышц.

Андрогены так же играют важную роль в костном метаболизме, как у женщин, так и у мужчин, при этом немаловажной является роль андрогенов в увеличении силы и прочности скелетных мышц [187]. Известно, что гипогонадизм у мужчин молодого возраста ведет к развитию остеопении, а заместительная терапия тестостероном предотвращает дальнейшие потери костной ткани [101]. Дефициту андрогенов отводится определенная роль в развитии сенильного остеопороза у мужчин, однако, четкой корреляции между уровнем тестостерона и МПК у пожилых мужчин не прослеживается [34, 44]. Подтверждением положительного влияния андрогенов на МПК являются данные исследования у женщин с гирсутизмом, у которых гиперандрогения поддерживала нормальный уровень массы кости, несмотря на низкий или неопределяемый уровень эстрогенов [182]. Предполагают, что, метаболизируясь в жировой ткани в эстрогены, андрогены усиливают продукцию СТГ, тем самым, оказывая дополнительное влияние на величину костной массы [188]. Их действие на костную ткань частично может быть опосредовано через эстрогенные рецепторы после превращения андрогена в эстроген.

1.2.3.Маркеры ремоделирования костной ткани

Выделяют биохимические маркеры костеобразования, представляющие собой ряд ферментов, белков, цитокинов и факторов роста, синтезируемых ОБ в процессе ремоделирования в циркулирующую кровь. Концентрация этих

продуктов в сыворотке крови отражает скорость костеобразования. К маркерам формирования относят остеокальцин (ОКЦ), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I, общая щелочная фосфатаза и ее костный изофермент [24, 77].

ОКЦ является наиболее распространенным неколлагеновым белком костного матрикса, содержит в своем составе три остатка карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), благодаря которым он обладает кальцийсвязывающими свойствами, специфичен для костной ткани и дентина. Это небольшой К-зависимый белок продуцируется зрелыми ОБ. Только 50% новообразованного ОКЦ попадает в кровоток, где и может быть проанализировано, остальные 50% встраиваются в гидроксиапатит [121]. В настоящее время ОКЦ признают наиболее точным маркером костного образования, одним из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости «костного оборота». Уровень остеокальцина в сыворотке хорошо коррелирует с процессом образования кости, что доказано с помощью гистоморфометрии и изучения кинетики обмена кальция [122, 192].

Концентрация ОКЦ возрастает при заболеваниях, для которых характерно повышение костного обмена (первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз) и снижается при гипопаратиреозе, гипотиреозе, у больных, леченных ГКС. [45].

Карбокси (С)- и амино(N)-концевые пропептиды проколлагена I типа представляют собой большие частично глобулярные домены, которые отделяются от синтезированной ОБ молекулы проколлагена с помощью специфических пептидаз после ее выброса из клетки [114].

Костная щелочная фосфатаза (КЩФ) синтезируется ОБ, и ее уровень возрастает при активации дифференцировки этих клеток, происходящей в условиях ускоренного костеобразования. При метаболических заболеваниях костей общая активность щелочной фосфатазы в целом коррелирует с уровнем

формирования костной ткани. Количественное определение маркера костеобразования костного изофермента щелочной фосфатазы дает полезную информацию о костном ремоделировании у пациентов с остеопорозом и болезнью Педжета. Для разделения в сыворотке крови двух основных изоферментов щелочной фосфатазы в последние годы разработаны иммуноферментный и радиоиммунологический методы определения количественного содержания КЩФ. Однако даже в иммунологических методах перекрестное связывание печеночного и костного изоферментов с моноклональными антителами составляет 15-20%, а у больных с заболеваниями печени содержание КЩФ может оказаться искусственно завышенным [192]. Таким образом, при ОП определение активности ЩФ имеет низкую чувствительность и специфичность.

Во время резорбции костной ткани ОК образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой.

Основными биохимическими показателями, используемые в практике в качестве критерия резорбции костной ткани, служат окси- и дезоксипиридинолины, оксипролин и кальций в моче, N- и С-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTx, CTx) в сыворотке крови или моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза в плазме крови и кальций. Содержание их в крови и моче может возрастать еще до появления денситометрических признаков разрежения костной ткани [20, 148].

Пиридинолин (Пир) и дезоксипиридинолин (Дпир), объединяемые в соответствии с их структурой в единое понятие «пиридиновые связи коллагена», высоко специфичны для костной ткани. Д-пир находят только в костях и дентине, а Пир – еще в коллагене хрящей, связок и сосудов. При деструкции костного матрикса Пир и Дпир в свободной или связанной с

пептидами форме экскретируются с мочой в составе коллагеновых фрагментов. Важным преимуществом пиридиновых связей коллагена является то, что Пир и Дпир, представляя собой стабильные структуры, не подвергаются деградации в процессе резорбции коллагена костного матрикса. Они поступают в циркуляторное русло в составе пептидных фрагментов и затем практически полностью экскретируются с мочой в виде свободной (40%) или связанной с пептидами или гликозилированной (60%) формы [64].

Гидроксипролин (ГП) или оксипролин является важным компонентом коллагена I типа и составляет около 14% его аминокислотного состава. В настоящее время определение ГП не имеет существенного значения для диагностики ОП и оценке эффективности антиостеопоротической терапии [138].

Карбокси-терминальные (С-концевые) телопептиды коллагена I типа являются наиболее информативными маркерами костной резорбции. В зоне резорбции кости под действием матриксной металлопротеиназы образуются большие фрагменты молекулы коллагена I типа, состоящие из двух С-телопептидов, спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной пиридиновой сшивки между ними. Эти фрагменты попадают в кровоток и затем выводятся с мочой, однако их структура нестабильна. Основными продуктами деградации С-телопептидов коллагена I типа, являются структуры, известные как CTx.

CrossLaps- термин используется для характеристики ИФМ определения пептида из 8 аминокислот, который является компонентом С-терминального телопептида коллагена I типа (CTx). Имеются данные о том, что у женщин в постменопаузе уровень CTx коррелирует со значением МПК поясничного отдела позвоночника [45, 125].

К маркерам костной резорбции относится тартрат-резистентная кислая фосфатаза плазмы. Кислая фосфатаза (КФ) является лизосомальным ферментом,

который продуцируется активными ОК и секретируется ими в высоких концентрациях в микросреду между клеточной мембраной и костным матриксом. Однако в настоящее время не выявлено каких-либо преимуществ определения КФ перед определением ГП мочи .

В настоящее время тест-системы Остеокальцин и CrossLaps рекомендуются международным фондом изучения остеопороза как маркеры мониторинга антирезорбционной терапии.

1.2.4. Современные методы лечения остеопороза

В соответствии с современными требованиями, фармакологическая терапия, направленная на лечение и профилактику ОП, должна быть направлена на уменьшение или прекращение потери костной массы, предотвращение остеопоротических переломов, обеспечение увеличения МПКТ, увеличение двигательной активности и улучшать качество жизни пациента. Лечение ОП остается трудной и во многом нерешенной задачей, что обусловлено с одной стороны, многофакторностью его патогенеза и прогрессирующим течением, с другой стороны – часто «безмолвным» началом и развитием, исходом которого являются тяжелые переломы костей [66]. Терапия при ОП базируется на двух принципах: патогенетическом и симптоматическом. При первом лечение направлено на подавление повышенной костной резорбции, стимуляцию костеобразования или на нормализацию обоих процессов [21, 68]. При втором назначается сбалансированная диета с повышенным содержанием кальция и витамина D, дозированные физические нагрузки (ходьба, лечебная физкультура), физиотерапевтические методы и ортопедическое лечение. Патогенетическая терапия ОП включает препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, кальцитонин, селективные модуляторы эстрогенновых рецепторов, деносумаб, эстрогены), средства, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, стронция ранелат, фториды, соматотропный гормон и др.), а также витамин D и его активные метаболиты,

фосфаты, и др. Это разграничение в известной мере условно, поскольку все препараты в той или иной степени влияют на оба звена ремоделирования (костную резорбцию и костеобразование).

Бисфосфонаты рассматриваются на сегодняшний день в качестве препаратов первой линии в лечении ОП [69]. Представляют собой химически стабильные аналоги пирофосфата, связывающиеся с гидроксиаппатитом на резорбтивной поверхности. Оказывают прямое действие на ОК, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции. Бифосфонаты также стимулируют образование новой кости [19, 56, 62, 91].

Наиболее эффективной терапией и профилактикой постменопаузального ОП является заместительная гормонотерапия. На фоне которой торможение резорбтивных процессов происходит уже на втором, третьем месяце лечения. При заместительной гормонотерапии возможны побочные реакции в виде задержки жидкости в организме, маточные кровотечения неясного генеза, тромболитические расстройства, почечная и печеночная недостаточность. Таким образом, при назначении заместительной гормонотерапии необходимо оценить соотношение пользы и риска индивидуально для каждой пациентки [72].

В настоящее время появились новые препараты, определяемые как селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР). Представляют собой химические соединения негормональной природы, прочно связывающиеся с рецепторами эстрогенов, подобно эстрадиолу. СМЭР способны оказывать положительное эстрагеноподобное действие на скелетную и сердечно - сосудистую систему, не влияя отрицательно на молочные железы и матку [22].

Стронция ранелат – лекарственное средство влияющее на снижение частоты переломов при ОП. Состоит из ранеловой кислоты и 2х атомов

стабильного (нерадиоактивного) стронция. Препарат обладает двойным механизмом действием: стимулирует формирование костной ткани и снижает резорбцию кости, тем самым сдвигая баланс перестройки костной ткани в сторону преобладания процессов формирования новой кости [7, 19, 26,62, 71, 100, 173].

Получены доказательства эффективности терипаратида, являющимся N–терминальным фрагментом паратгормона человека, который стимулирует преимущественно костеобразование и снижает риск переломов на 53–65% при двухлетнем применении [6, 41, 113].

Наиболее широко используют комбинированную терапию – кальций в сочетании с активными метаболитами витамина D (кальцитриол и альфакальцидол) в качестве базисных препаратов для лечения ОП и профилактики остеопоротических переломов [19].

Известно, что свое действие кальцитриол и альфакальцидол осуществляют на уровне органов-мишеней. Основными механизмами действия являются восстановление положительного кальциевого баланса при лечении кальциевой мальабсорбции, усиление абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, подавление пролиферации паратиреоидных клеток, улучшения качества костной ткани, подавление перфорации трабекулярных пластинок, усиление репарации костей и синтез костного матрикса, увеличение мышечной силы, улучшение процессов нервно-мышечной проводимости и мышечного тонуса [132].

Кальцитриол обладает более выраженным гиперкальциемическим эффектом, в сравнении с альфакальцилолом, оказывающим лучшее действие на костную ткань. Также кальцитриол несколько чаще вызывает побочные эффекты и имеет меньший диапазон терапевтического действия (Штефан Х. Шарла, 2005). Следует отметить тот факт, что альфакальцидол и кальцитриол – единственные препараты с положительным влиянием на функцию мышечной

ткани и риск падений. Прямая корреляция была найдена между уровнем D-гормона в сыворотке крови и мышечной силой, а также функциональными возможностями мышц [6, 19, 23].

В результате проведенного анализа 200 пациентов с различными вариантами остеопатий, принимавших альфакальцидол, выявлена хорошая переносимость препарата с низкой частотой побочных эффектов (около 4%). Доказано, что лечение комбинированных препаратов кальция и витамина D сокращается риск развития перелома шейки бедренной кости [86].

Альфадол-Са – это лекарственный препарат, содержащий 0,25 мкг альфакальцидола и 500 мг карбоната кальция, обеспечивающий достаточную терапевтическую концентрацию с низким риском развития гиперкальциемии, оказывающий минимальное раздражающее воздействие на ЖКТ [54].

С профилактической целью назначается Альфадол-Са в дозировке 0,25 мкг (1 капсула в день), с лечебной – 0,5 мкг (по 1 капсуле 2 раза в день).

Показания к назначению: постменопаузальный, сенильный, идиопатический ОП; профилактика последующих (новых) переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, восполнение недостатка кальция и витамина D3 у лиц пожилого возраста, гипопаратиреоидизм и гиперпаратиреоидизм (с поражением костей).

1.2.5. Общие патогенетические аспекты циррозов печени и остеопороза

Этиология остеодистрофии, развивающейся при различных заболеваниях печени - сложная и мультифакторная. Важную роль в развитии нарушения структуры и плотности костной ткани у больных, страдающих хронической патологией печени, играют как общепопуляционные факторы риска - менопауза, женский пол, возраст (в т. ч. преждевременная и ранняя), снижение физической активности, гипогонадизм, курение, снижение массы тела, алкоголь, недостаток инсоляции, уменьшение потребления кальция и фосфора,-

так и специфические. Также отрицательное влияние на выработку и метаболизм мужских и женских половых гормонов могут оказывать причины, приводящие к развитию заболеваний печени, вызывая у женщин преждевременную и раннюю менопаузу (например: аутоимунный гепатит, ПБЦ, болезнь Вильсона - Коновалова, гемохроматоз, употребление алкоголя), у мужчин – гипогонадизм (примеры: гемохроматоз,прямой токсический эффект алкоголя, болезнь Вильсона- Коновалова, ПСХ, аутоимунный гепатит,).

До конца остается неясным патогенез развития остеодистрофии при хронических заболеваниях печени. Ремоделирование костной ткани происходит в течение На протяжении всей жизни сменяют друг друга остеокластогенез, т.е.резорбциия старой кости и остеобластогенез, представляющий образование новой костной ткани и минерализациия остеоида [134]. Существует 2 варианта нарушений остеогенеза, выявленных с помощью динамической гистоморфометрии, приводящих к развитию остеопенического синдрома. Первый вид- характеризуется высокой резорбцией, это метаболизм с высоким костным обменом, характеризующийся некомпенсируемой пониженным или нормальным костеобразованием, второй характеризуется низким уровнем обмена, при котором уровень резорбции в норме, но процесс костеобразования снижен [153]. Для низкого обмена характерно понижение минерализации костного матрикса за счет сокращение синтеза коллагена.

Для цирроза печени характерно усиление резорбции кости, о чем свидетельствует нормальный уровень остекальцина [111]. В других же исследованиях получены низкие значения остеокальцина в крови, что говорит в пользу снижения костеобразования. Crosbie O.M., Bonkovsky H.L. и др. [99, 11] обнаружили два варианта нарушения костного обмена. Столь противоречивые данные, возможно, обусловлены включением в исследования больных, различающихся по этиологии цирроза, класса печеночно-клеточной недостаточности, длительности заболевания, возрасту и т.д.

Известно, что уровни 25(OH)D3, инсулиноподобного фактора роста и тестостерона снижаются при клинически выраженных заболеваниях печени, причем их значения коррелируют со степенью печеночно-клеточной недостаточности, однако патогенетические механизмы печеночной остеопении до конца не установлены, Интересно наблюдение, что костная масса начинает восстанавливаться спустя 6-12 месяцев после успешной трансплантации печени [133].

Печень поддерживает относительное постоянство аминокислотного состава крови, синтезирует большинство белков плазмы крови, отвечает за стабильную гликемию (которая является важным фактором для гликозилирования коллагена), а также контролирует обмен меди, необходимой в качестве кофактора для второго этапа синтеза коллагена [164, 165]. Печень так же принимает участие в обмене андрогенов и эстрогенов, играя важную роль в разрушении эстрогенов, что доказывается увеличением количества в сыворотке высокоактивных женских гормонов и уменьшением малоактивных, при обострениях тяжелых заболеваний печени [197].

Эстрогены играют важную роль в формировании скелета - предотвращают резорбцию кости, подавляя активность остеокластов. При Гистоморфометрических исследованиях в условиях остеопороза, вызванного гипоэстрогенемией, выявлено увеличение количества остеокластов и их предшественников в костном мозге и на костных поверхностях. [62]. Эстрогены подавляют продукцию костнорезорбцирующих факторов, таких как интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-1, некроза опухоли (а- ФНО), а-фактор гранулоцито-макрофагальный колониеобразующий фактор.

Андрогены, также как и эстрогены, играя немаловажную роль в костном метаболизме, через рецепторы и ростовые факторы стимулируют пролиферацию остеобластов, усиливают выработку коллагена 1 и 3 типов. Их действие на костную ткань после превращения андрогена в эстроген с

участием ароматазы может быть опосредованно через эстрогенные рецепторы [62]. Андрогены усиливают продукцию соматотропного гормона (СТГ) и инсулинового фактора роста-1 (IGF-1), метаболизируясь в жировой ткани в эстрон, тем самым увеличивая массу кости и силу скелетной мускулатуры. Хронические заболевания печени влияют на развитие гипогонадизма и гипоэстрогенемии через гипоталамо-гипофизарную систему [94]. Снижение эстрогенов усиливает потерю костной ткани у больных обоих полов [91]. Pignata S., Daniele B., Galati M.G., и др. [169] выявили у больных мужского пола с гипогонадизмом развитие гипоэстрогенемии. При гистоморфометрическом исследовании костной ткани среди больных мужского пола с ЦП и злоупотреблением алкоголя выявлено увеличение остеокластиндуцированных эрозированных поверхностей и нарушение архитектоники ткани. С уровнем тестостерона коррелирует степень выраженности изменений костной ткани. Уровень эстрадиола у таких больных оценен не был [103]. Такие факторы, как хроническое злоупотребление алкоголем, повышенное отложение железа, могут вызвать гипогонадизм независимо от того, есть ли цирроз [93, 103].

В проводимых ранее исследованиях изучались механизмы нарушений МПК при циррозах печени алкогольной этиологии [174, 177]. Было выявлено, что при алкогольном циррозе повышается уровень гонадотропного гормона (ГТГ), к тому же гипогонадизм усугубляло токсическое действие алкоголя на яички. В то же время в надпочечниках продолжалась секреция аднростендиона, но из-за повреждения печени андростендион не выводился из организма в виде 17- кетостероидов, а превращался в эстрогены. Повышение уровня эстрогенов и падение уровня тестостерона стимулировало синтез ГТГ, в результате количество тестостерона, доступного для клеток-мишеней (свободного и связанного с альбумином), еще больше снижалось, что приводило к остеопении. Другие исследования указывают на связь костных нарушений при

алкоголизме с прямым подавляющим действием этанола на костеобразование [201, 202]. У мужчин острая интоксикация этанолом вызывает снижение ПТГ в результате чего увеличивается потеря кальция с мочой, а у лиц, хронически употребляющих алкоголь, значения кальция сыворотки приближались к нижней границы нормы, а уровень ПТГ - к верхней границы нормы [87, 88].

У больных с алкогольным циррозом печени имеет место остеопения с низким обменом костной ткани, однако, в период абстиненции или при наличии только стеатоза по данным биопсии печени, отклонений в гистоморфометрических и биохимических маркерах костеобразования не обнаружено [103, 175, 198]. У 32% пациентов, страдающих алкогольным циррозом, выявлено снижение $25(0H)0_3$ и уменьшение МПКТ [119]. По данным гистоморфометрии обнаружены признаки снижение толщины трабекул и недостаточности остеобластогенеза, однако признаков остеомаляции не обнаружено. Снижение тестостерона у больных алкогольным циррозом печени приводит к потере МПКТ. Интересно отметить, что после 10- дневного воздержания от алкоголя остеопротегерин повысился, тогда как продукты деструкции коллагена оставались выше нормы [162]. Эти данные указывают на прямое токсическое действие алкоголя на костную ткань.

Учитывая отсутствие единого мнения о роли самого заболевания в снижении МПКТ среди населения, проблема изучения влияния цирроза печени на метаболизм костной ткани на сегодняшний день остается актуальной. Данные литературы последних лет носят противоречивый характер и требуют дополнительных исследований, для решения вопроса о диагностике, лечении и профилактике остеопенического синдрома у мужчин, страдающих циррозом печени.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных

Выполнение работы проходило в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ РКБ МЗ РСО-Алания. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 102 мужчин, соответствующих следующим критериям, средний возраст которых составил 52,6±12,8 лет

Критерии включения:

- наличие у больного цирроза печени различной этиологии, независимо от степени тяжести, по данным инструментальных, клинических и лабораторных методов исследований.
- При обнаружении нарушения МПКТ согласие больного на лекарственную терапию и проведение дополнительных методов обследования.
- отсутствие у больного противопоказаний для проводимой лекарственной терапии и обследований.

В исследование не включали:

- больных старше 80 лет,
- больных с сопутствующей патологией, приводящей к нарушению МПКТ, такими как: заболевания крови, щитовидной железы с нарушением ее

функции, хронический панкреатит с экзокринной недостаточностью, воспалительные заболевания кишечника, системные заболевания соединительной ткани.

- больных, получающих препараты тироксина, антиконвульсанты, антикоагулянты
- с сердечной недостаточностью II и III стадией, легочной недостаточностью II и более степени, хронической почечной недостаточностью (креатинин > 140мкмоль/л)
- больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа
- больных с новообразованиями

Диагноз цирроз печени устанавливался согласно последней классификации (Лос–Анджелес, 1994).

Группа больных была представлена в основном больными алкогольным циррозом печени - 42 пациента (41,2 %), вирусный цирроз печени – у 21 пациента (20,6%) и смешанный (вирусный в сочетании с алкогольным или токсическим) диагностирован у 39 (38,2%) больных. Длительность заболевания < 5 лет – 74 больных (72,5%), > 5 лет – 28 больных(27,5%).

Также больные разделились по степени печеночно-клеточной недостаточности, оценивающейся по шкале Чайлд - Пью, в которой учитываются интенсивность пяти признаков: уровень билирубина, протромбина, альбумина, размер асцита, степень энцефалопатии. Данная классификация включает 3 группы: А, В и С. В обследованной группе больных класс А установлен у 53 (52%) больных, класс В установлен у 35 (34,3%) больных, класс С - у 14 (13,7%) обследованных.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследованным больным, без патологии гепатобилиарной системы и других заболеваний, приводящих к развитию остеопороза, для получения средних нормальных величин изучаемых показателей.

Таким образом, группа больных, включенных в исследование, состояла из больных циррозом печени различной этиологии, степени и тяжести течения заболевания, которые, по основным демографическим и клиническим критериям, представляют собой типичную группу больных циррозом печени, поступающих на стационарное лечение.

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных с циррозом печени, включенных в исследование

	Количество больных абс	%
Алкогольная	42	41,2
Вирусная	21	20,6
Смешанная (вирусная + алкогольная или токсическая)	39	38,2
Классы Чайлд-Пью: A	53	52
B	35	34,3

C	14	13,7
Длительность заболевания:		
< 5 лет	74	72,5
> 5 лет	28	27,5

Для уточнения диагноза у всех больных проводилось тщательное клинико-лабораторное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, физикальное исследование.

Приверженность к употреблению алкогольных напитков оценивалась с помощью опросника CAGE Европейской гастроэнтерологической ассоциации. Все пациенты получали препараты базисной терапии цирроза печени, гепатопротекторы, диуретики, β –блокаторы, альбумин. Базисная терапия цирроза печени включала: гептрал, фосфоглив, карведилол, при необходимости спиронолактон, диуретики.

2.2. Методы исследования

Нами обследовано 102 мужчин, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ РКБ МЗ РСО-АЛАНИЯ. Всем больным проведено клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, данные физического обследования, лабораторные и

инструментальные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций, общего белка, альбумина, креатинина и мочевины, исследование коагулограммы.). Всем больным производилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате SSH-40A «Toshiba», Япония. Оценивались форма, размеры, контуры, структура печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы, наличие свободной жидкости в брюшной полости, диаметр воротной и селезеночной вен, вирсунгова протока и холедоха. С целью исследования верхних отделов пищеварительного тракта, обнаружения варикозных вен в пищеводе и/или желудке проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) на аппарате фирмы «Olympus» (Япония).

У всех больных исследовались антитела к HCV, HBsAg, а в случае их обнаружения дополнительно проводилась ПЦР с РНК HCV и/или ДНК HBV.

В общем анализе крови определялось содержание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов. Общий анализ крови проводился с использованием автоматического гематологического анализатора «Medonic» (Швеция).

Содержание кальция в сыворотке крови у больных с циррозом печени, а также у лиц контрольной группы осуществлялось по стандартным методикам на биохимическом анализаторе Furuno CA-400.

Кровь для исследования у больных и лиц КГ брали утром натощак с 8.30 до 9.30, центрифугировали, отделяли сыворотку, хранили при температуре -20^{0}С, производили исследование содержания остеокальцина, С-концевого телопептида, эстрадиола, тестостерона.

Уровень остеокальцина определяли с помощью тест-системы N-MID Osteocalcin ELISA, предназначенного для использования в качестве показателя активности остеобластов. Раствор антител готовится добавлением по 10 мл разбавителя коньюгата к коньюгату антител с пероксидазой и биотинилированным антителам перемешиванием растворов двух коньюгатов в равных объемах. Внесли по 20 μL стандартов (A-F), контролей (флаконы CO 1-2) и образцов в соответствующие ячейки, затем добавили по 150 μL антител. Затем инкубируем 120±5 мин при комнатной температуре (18-22°C) без встряхивания. Промывка стрипов проводит**ся** 5 раз. Далее проводится инкубация с хромогенным субстратом в течение 15 минут при комнатной температуре (18-22°C) без стряхивания, заклеив стрипы пленкой.
Затем добавляется по 100 μL раствора, останавливающего реакцию (Флакон ST), во все ячейки. Измерение можно проводить в течение двух часов при 450 нм с референс-длиной волны 650 нм.

Набор Serum CrossLaps^{TM} ELISA предназначен для количественного определения в человеческой сыворотке или плазме С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1-го типа. Методика включает в себя несколько этапов. Это подготовка раствора антител, затем одностадийная инкубация в течение 2 часов при встряхивании. Промывка стрипов 5 раз. Далее после внесения субстрата инкубация в течение 15 минут и встряхивание. Затем добавление раствора, останавливающего реакцию и измерение оптической плотности при 450 нм.

Определение уровня половых гормонов – тестостерона в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «АлкорБио» (референсные значения для мужчин 12,1-38,3нмоль/л); уровень эстрадиола - с помощью наборов реактивов фирмы «Adaltis» (Италия), референсные значения для мужчин 15-60нг/мл).

Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung».

Иммуноферментный анализ — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

Состояние минеральной плотности костной ткани оценивалось по результатам остеоденситометрического исследования. Изучение МПКТ у всех было проведено с помощью двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате GeLunar, США.

Для остеоденситометрической диагностики использовались критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и методические указания Международного общества клинической денситометрии (ISCD).

Измерение МПКТ с помощью DXA (Dual X-Ray Absorptiometry) является золотым «стандартом» при неинвазивной диагностике остеопороза. В основу классификации ВОЗ для диагностики остеопороза положена величина стандартного отклонения примерной МПКТ бедра, поясничного отдела позвоночника от соответствующего среднего значения в контрольной популяции молодых взрослых людей.

По классификации ВОЗ:

норма: Т- критерий выше -1,0;

остепения: Т-критерий между -1,0 и -2,5;

остеопороз: Т-критерий -2,5 и ниже:

Согласно клиническим рекомендациям российской ассоциации по остеопорозу в группе мужчин до 50 лет учитывался и Z-критерий.

Z > -2,0 SD – МПКТ в пределах N;

Z ≤ -2,0 SD – МПКТ ниже ожидаемых значений по сравнению с возрастной нормой

При обработке результатов компьютер вычислял площадь проекции исследуемого участка (Area, см2) и содержание костного минерала (Bone Mineral Content – BMC, г), на основе которых рассчитывался еще один клинически значимый параметр – минеральная плотность кости (Bone Mineral Density – BMD, г/см2). BMD=BMC/Area.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа «MicrosoftExcel 2007» и «Statistica 10.0». С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде M±m. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p<0,05$. Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна-Уитни. Для статистического установления зависимостей проводили корреляционные исследования по Пирсону, а для оценки статистической значимости различий относительных показателей - x^2 Пирсона. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии при $r<0,4$ – связь слабая, при $0,6<r<0,8$ – средняя степень связи и при r в диапазоне от 0,8 до 0,95 – сильная степень связи.

С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Состояние МПКТ у больных ЦП по данным ОДМ

Остеоденситометрческое обследование было проведено 102 мужчинам с циррозом печени и 30 лицам КГ.

В таблице 2 представлена распространенность остеопении и остеопороза в различных отделах скелета мужчин с циррозом печени и лиц КГ.

Таблица 2 - Минеральная плотность костной ткани у больных с циррозом печени (Т-критерий) (M±m)

Обследованные больные	**Т-критерий (SD)**		**BMD г/см2**	
	L_1-L_4	**Проксимальный отдел бедренной кости (Total)**	**L_1-L_4**	**Проксимальный отдел бедренной кости (Total)**
Больные (n=102)	-1,68±0,16 p<0,001	-1,60±0,13 p<0,001	1,02±0,02 p<0,001	0,74±0,02 p<0,001
Остеопороз	**(n=18)** -3,29±0,15 p<0,001	**(n=7)** -2,84±0,18 p<0,001	0,81±0,03 p<0,001	0,59±0,01 p<0,001
Остеопения	**(n=58)** -1,63±0,07 p<0,001	**(n=22)** -1,54±0,11 p<0,001	1,01±0,01 p<0,001	0,72±0,02 p<0,001
Норма	**(n=26)** -0,47±0,08 p<0,001	**(n=73)** -0,46±0,08 p<0,001	1,18±0,02	0,89±0,04
Контрольная группа (n=30)	-0,12±0,02	0,22±0,09	1,19±0,03	0,97±0,02
Остеопения	**(n=5)** -1,32±0,26 16,7%	**(n=2)** -1,12±0,24 6,7%	1,13±0,02	0,92±0,01

Норма	**(n=25)** 0,39±0,14 83,3%	**(n=28)** 1,4±0,32 93,3%	1,22±0,03	0,99±0,02

n- число обследованных
TotalHip - проксимальный отдел бедренной кости
L_1-L_4 – поясничный отдел позвоночника

В ходе обследования остеопороз выявлен у 18 (17%) больных, остеопения у 58 (56%) больных, а нормальная минеральная плотность костной ткани у 26 (25%) пациентов в сравнении с 23,4% лиц КГ (различия достоверны, $\chi 2$=26.011, p<0,01).

Более частое выявление ОП и остеопении в группе больных с ЦП по сравнению с группой контроля может говорить о влиянии основного заболевания на состояние костной ткани.

Наличие остеопенического синдрома у 76 больных (73%) при снижении Т- критерия до значений остеопении и остеопороза в контрольной группе (23,4%) может быть свидетельством влияния основного заболевания на состояние костной ткани.

Значения BMD также были достоверно ниже у мужчин с ЦП по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях: в L1-L4 (p<0,001) и в проксимальном отделе бедренной кости (p<0,001)

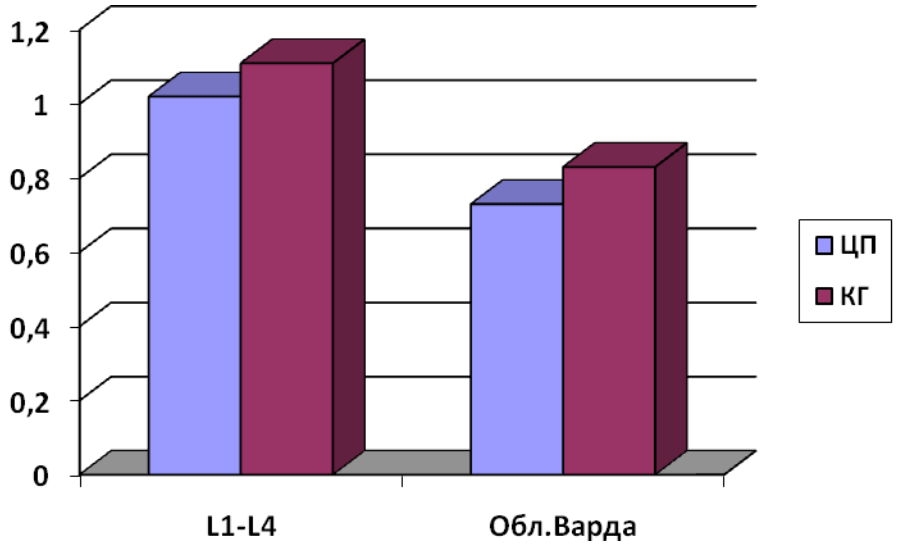


Рис.1. Состояние МПКТ в L1-L4 и области Варда у больных ЦП (BMD- г/см2)

Анализ полученных данных показал, что у больных ЦП низкие значения МПКТ в большинстве случаев обнаружены в L1-L4, что свидетельствует о подверженности трабекулярной кости поражению на фоне данного заболевания.

Учитывая последние рекомендации IOF по клинической денситометрии, область Варда не может быть использована в диагностических целях. В работе изучается состояние костной ткани по показателям МПКТ, оценки процессов ремоделирования кости, а также факторов (гормональных), влияющих на жизнедеятельность кости, поэтому в качестве показателя МПКТ оценивается Т-критерий. В дальнейшем для изучения динамики состояния костной ткани и влияния медикаментозной коррекции использовались показатели области L1-L4, total hip.

В группе мужчин до 50 лет был проведен анализ МПКТ по Z-критерию. Практически у всех отмечено снижение МПКТ до значений до -2,0 SD и ниже.

Результаты обследования мужчин моложе 50 лет по Z-критерию представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Минеральная плотность костной ткани у больных циррозом печени моложе 50 лет (M±m)

Область исследования (n=36)	Z-критерий
Total hip	-0,7±0,03
L1-L4	-2,4±0,12

n- число обследованных
TotalHip - проксимальный отдел бедренной кости
L_1-L_4 – поясничный отдел позвоночника

Низкие показатели Z-критерия в L1-L4 (-2,4±0,12) у мужчин с ЦП в возрасте до 50 лет также является подтверждением того, что основное заболевание влияет на состояние МПКТ этих больных. Кроме этого, данное исследование подтверждает подверженность поражению зоны L1-L4. Обнаружение в целом у больных с ЦП низких показателей МПКТ отражают наличие риска развития переломов костей.

В таблице 4 представлены данные МПКТ в зависимости от этиологии, класса печеночно-клеточной недостаточности и длительности заболевания.

Таблица 4 - Состояние минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени в зависимости от этиологии, класса печеночно-клеточной недостаточности и длительности заболевания

(Т-критерий) (M±m)

	L_1-L_4	p	Прокс. отдел бедр. кости	p	Контрольная группа (n=30)	
					L_1-L_4	Прокс. отдел бедр. кости
По этиологии:						
Алкогольный цирроз печени (n=42)	-2,03±0,25	<0,001	-1,96±0,27	<0,001	-0,54±0,22	-0,83±0,18
Вирусный цирроз	-0,83±0,28		-1,19±0,24		-0,54±0,22	-0,83±0,18

печени (n=21)						
Смешанный (вирусная +алкогольный или токсический)цирроз ечени (n=39)	-1,77±0,3	<0,01	-1,82±0,23	<0,01	-0,54±0,22	-0,83±0,18
Класс по Чайлд Пью:						
A (n=53)	-1,94±0,11	0,001	-1,14±0,26	0,05	-0,54±0,22	-0,83±0,18
B (n=35)	-2,02±0,22	0,002	-1,35±0,22	0,02	-0,54±0,22	-0,83±0,18
C (n=14)	-2,62±0,14	0,001	-1,60±0,12	0,01	-0,54±0,22	-0,83±0,18
Длительность заболевания:						
< 5 лет (n=74)	-1,13±0,36		-1,1±0,02		-0,54±0,22	-0,83±0,18
> 5 лет (n=28)	-1,7±0,26	<0,001	-1,8±0,23	<0,01	-0,54±0,22	-0,83±0,18

p – достоверность показателей по сравнению с показателями контрольной группы
n- число обследованных

Как видно из таблицы 4 у больных с алкогольной и смешанной этиологией цирроза печени отмечается снижение МПКТ в обеих обследуемых областях в сравнении с контрольной группой (p<0,01). При циррозе вирусной этиологии достоверного изменения МПК в сравнении с контрольной группой не выявлено.

Показатели Т-критерия в L1-L4 (-2,03±0,25) у больных с алкогольным циррозом печени достоверно ниже, чем в группе больных с вирусной этиологией

(-0,83±0,28), $p<0,01$; у больных со смешанной этиологией в той же области значения Т-критерия (-1,77±0,3) также достоверно ниже, чем в группе больных с вирусной этиологией заболевания, $p<0,02$.

Полученные результаты указывают на влияние приема алкоголя на состояние костной ткани. Кроме того, наиболее низкие показатели остеоденситограмм отмечены в области L1-L4 в группе обследованных больных, что свидетельствует о подверженности поражению трабекулярной костной ткани.

Показатели Т-критерия у больных ЦП с различной степенью печеночно-клеточной недостаточности были достоверно ниже, чем в группе контроля как в L1-L4, так и в проксимальном отделе бедренной кости. Дифференцированный анализ результатов показал, что в группе больных класса С в L1-L4 показатели Т-критерия (-2,62±0,14) достоверно ниже значений в группе класса А (-1,94±0,11), $p<0,05$.

В проксимальном отделе бедренной кости внутригрупповое сравнение достоверных изменений значений Т-критерия не выявило.

Анализ полученных данных показал достоверное снижение МПКТ в группе больных, с длительностью заболевания более 5 лет в сравнении с КГ по Т-критерию (в L1-L4 $p<0,001$; в проксимальном отделе бедренной кости $p<0,01$).

Как известно возраст влияет на состояние костной ткани. В связи с этим были проведены градации значений МПКТ в зависимости от этого показателя. За основу приняты рекомендации ВОЗ.

На рисунке 2 отмечены данные МКТ у больных ЦП в зависимости от возраста пациентов.

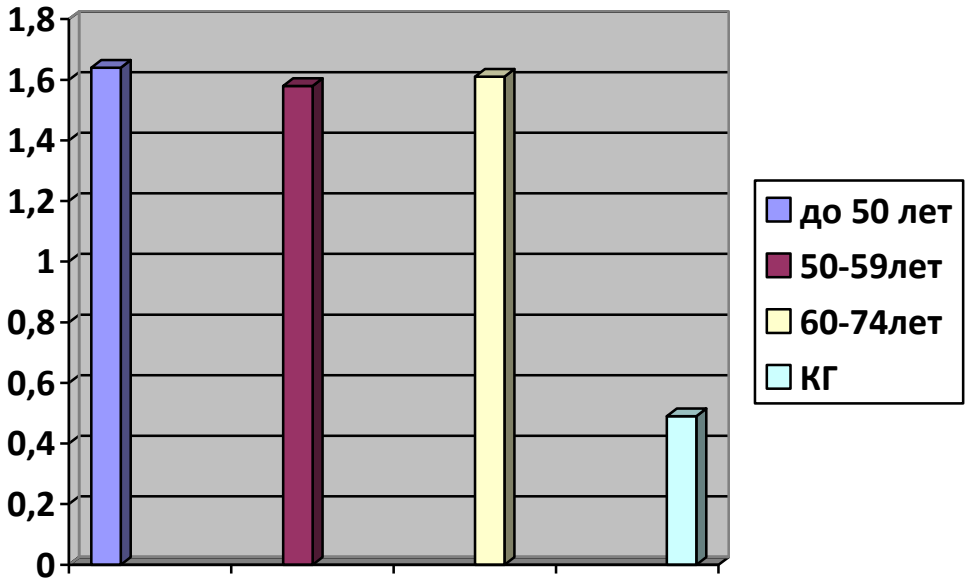


Рисунок 2. Минеральная плотность костной у больных ЦП в зависимости от возраста пациентов.

Как видно из рисунка МПКТ у больных с ЦП в возрасте до 50 лет в среднем составляет -1,64±0,12 SD; p<0,01; у больных в возрасте 50-59 лет -1,58±0,07 SD; p<0,001, а в группе больных в возрасте 60-74лет -1,61±0,12 SD.

Все показатели плотности кости были достоверно выше в группах больных ЦП, чем в группе контроля, при попытке выявить внутригрупповые различия значений Т-критерия достоверных изменений не выявлено. Интересен момент, что у больных ЦП в возрасте до 50 лет отмечается достоверно снижение МПКТ (p<0,001) в сравнении с данными КГ, что может свидетельствовать о влиянии ЦП на процессы костного гомеостаза.

Для выяснения влияния клинических проявлений цирроза печени на костную ткань больные были разделены на 2 группы: первая группа – больные

со сниженными показателями МПКТ до значений остеопении и остеопороза; вторая группа – больные с нормальной МПКТ по данным остеоденситометрии. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Клинические проявления цирроза печени в зависимости от МПКТ

Клинические проявления	Кол-во больных, N=102	I группа (N = 76) – с остеопорозом или остеопенией	II группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Досто-верность ($\chi 2$, p)
Этиология ЦП				
• Алкогольный цирроз печени	32	27 (35,5%)	5 (19,2%)	$\chi 2$=7,293 p=0,02
• Вирусный цирроз печени	21	11 (14,48%)	10 (38,47%)	
• Смешанный (вирусный +алкогольный или токсический) цирроз печени	49	38 (50%)	11 (42,31%)	
В зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности (по Чайлд-Пью)				
• Класс А	53	31 (40,79%)	22 (84,62%)	$\chi 2$=14,917 p<0,0006
• Класс В	35	32 (42,11%)	3 (11,54%)	
• Класс С	14	13 (17,11%)	1 (3,85%)	

Длительность заболевания:				
До 5 лет	74	52 (68,43%)	22 (84,62%)	$\chi 2=2,551$
Свыше 5 лет	28	24 (31,58%)	4 (15,39%)	$p>0,1$

Прослеживается влияние этиологических факторов ЦП, степени печеночно-клеточной недостаточности на состояние МПКТ.

3.2. Содержание тестостерона в сыворотке крови больных циррозом печени.

Изучение содержания тестостерона в сыворотке крови было проверено у 102 больных ЦП и у 30 пациентов КГ.

Показатель содержания тестостерона в сыворотке всех обследованных больных циррозом печени был достоверно ниже данных контрольной группы ($p<0,05$) (Рисунок 3).

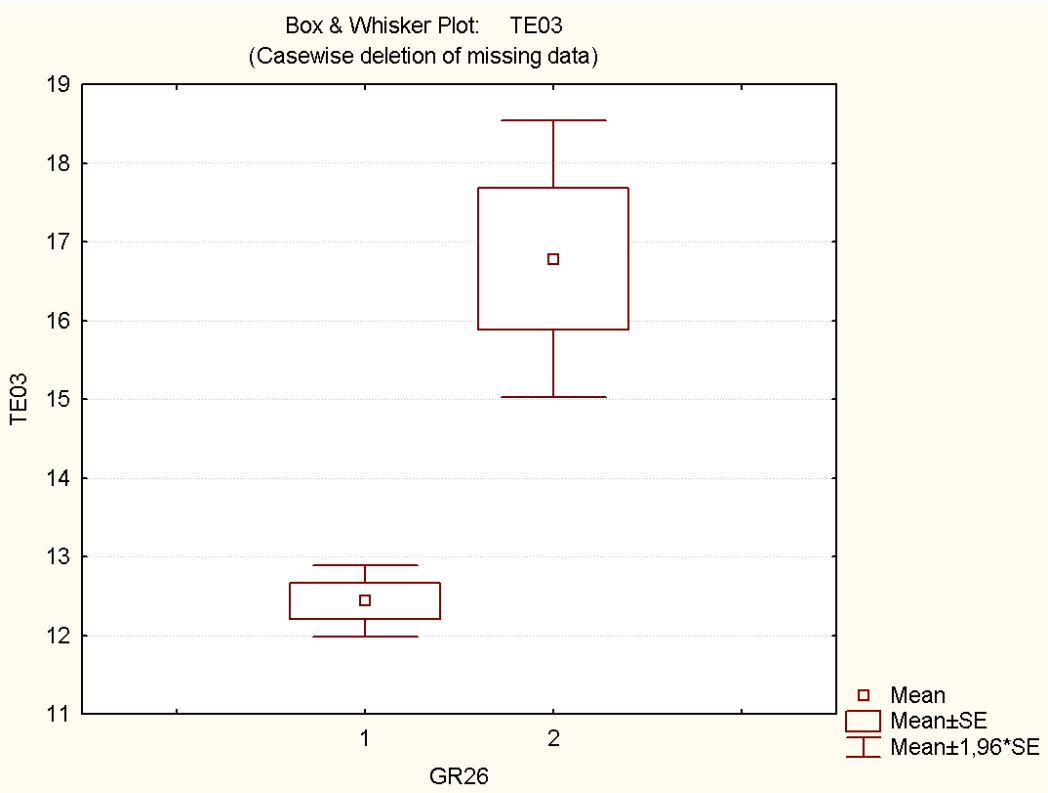


Рисунок 3. Сравнение уровня тестостерона (ТЕ03 – нмоль/л) по основной и контрольной группам. Слева ОГ справа КГ. p<0,05

В таблице 6 отражены данные исследования у больных циррозом печени и лиц контрольной группы.

Таблица 6 - Содержание тестостерона в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью.

Группа обследованных	Тестостерон	p	Контрольная группа (n=30)
Все больные циррозом печени (n=102)	12.44±2.34	=0.05	16.12±2.73
Вирусный цирроз печени (n=21)	13±2.28	=0.05	16.12±2.73
Смешанный цирроз печени (n=49)	12.51±2.59	=0.05	16.12±2.73
Алкогольный цирроз печени (n=32)	11.95±1.89	=0.05	16.12±2.73
Класс по Чайлд-Пью:			
Класс А (n=53)	13.13±2.69	=0.05	16.12±2.73
Класс В (n=35)	11.87±1.82	=0.05	16.12±2.73
Класс С (n=14)	11.21±0.55	=0.05	16.12±2.73

p – уровень значимости снижения показателей по сравнению с показателями контрольной группой
n – число обследованных больных

Показатель содержания тестостерона в сыворотке всех обследованных больных циррозом печени был достоверно ниже данных контрольной группы (p<0,05) . У больных с вирусным, смешанным, алкогольным циррозом печени также отмечалось достоверное снижение содержания тестостерона в сыворотке крови в сравнении с данными контрольной группы (p<0,05), причем

достоверность и средний уровень снижения тестостерона усиливается при переходе от вирусного к алкогольному ЦП.

При всех классах печеночно-клеточной недостаточности отмечалось достоверное снижение тестостерона (p=0.05).

Кроме того, обнаружено достоверно низкое содержание тестостерона в группе больных с классом С печеночно-клеточной недостаточности в сравнении с показателями группы больных циррозом печени с классом А по Чайлд-Пью.

Можно предположить влияние класса печеночно-клеточной недостаточности у больных с циррозом печени на уровень содержания тестостерона в сыворотке крови.

Изучено содержание тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ЦП в зависимости от длительности заболевания. Результат отражен на рисунке 4

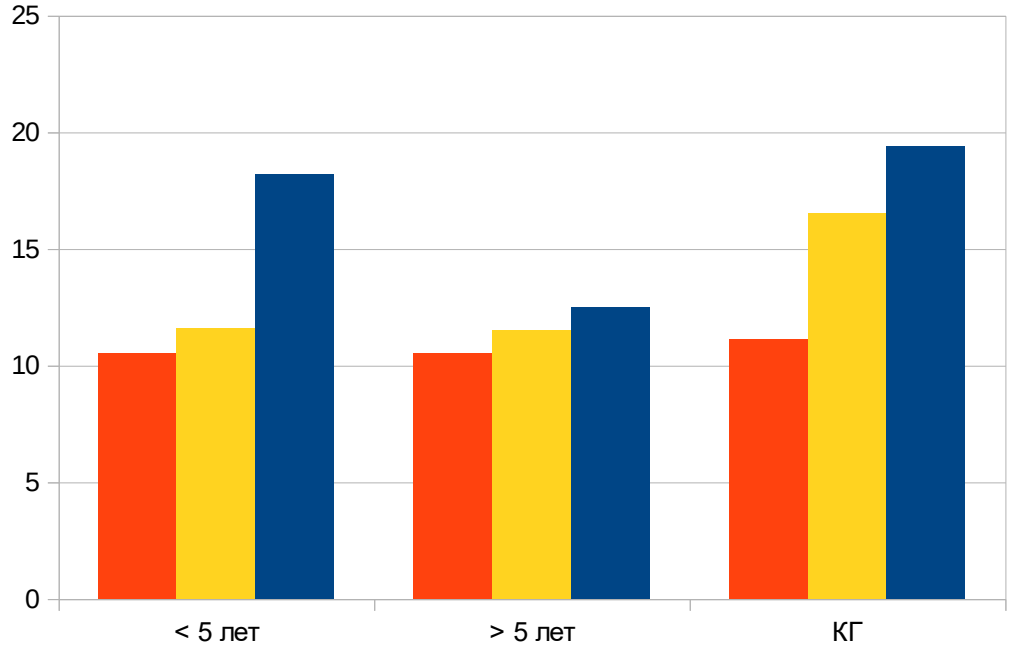


Рисунок 4. Уровень тестостерона (нмоль/л) у больных с ЦП в зависимости от длительности заболевания и у КГ (медианы, 5% и 95% квантили).

У больных с длительностью заболевания до 5 лет отмечалось снижение (по сравнению с КГ) тестостерона в сыворотке крови (11.6, [10.5, 17.8] нмоль/л),

p<0,05. В группе больных с длительностью заболевания более 5 лет также выявлено достоверно снижение тестостерона (11.5±1 нмоль/л), p<0,05.

Различий в показателях содержания тестостерона в сыворотке крови у больных циррозом печени с разной длительностью заболевания незначительно.

Возможно, основное заболевание уже на начальных этапах сопровождается снижением метаболизма тестостерона, а в дальнейшем имеет тенденцию к прогрессированию.

У 81 пациента содержание тестостерона было пониженным, а у 21 нормальным или повышенным.

Рассмотрена взаимосвязь между показателями тестостерона, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ (таблица 7).

Таблица 7 - ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЕСТОСТЕРОНА, КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И МПКТ

Уровень тестостерона (нмоль/л) в сыворотке крови	I группа (N=76) – с остеопорозом или остеопенией	I группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Достоверность (t, p)
Все больные циррозом печени (n=102)	11,29±0,546	15,79±2,331	t = 15,8 p<0,0001
В зависимости от этиологии ЦП			
Вирусный цирроз печени (n=21)	11,36±0,537	14,80±2,079	t = 5,30 p<0,0001

Смешанный цирроз печени (n=49	11,30±0,566	16,68±2,518	t = 12,4 p<0,0001
Алкогольный цирроз печени (n=32)	11,24±0,537	15,82±1,937	t = 10,9 p<0,0001
В зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью			
Класс А (n=53)	11,20±0,683	15,85±2,008	t = 12,0 p<0,0001
Класс В (n=35)	11,43±0,357	16,63±4,110	t = 8,07 p<0,0001
Класс С (n=14)	11,15±0,530	12,40	t = 2,27 p<0,04
В зависимости от длительности заболевания			
До 5 лет	11,28±0,539	16,01±2,091	t = 15,3 p<0,0001
Свыше 5 лет	11,30±0,573	14,57±3,513	t = 4,63 p<0,0001

Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении тестостерона уже в первые годы от начала заболевания.

Полученные нами данные о взаимосвязи уровня тестсотерона с МПКТ могут служить подтверждением вероятной роли тестостерона в патогенезе остеопороза у мужчин с циррозом печени.

Распространенность снижения уровня тестостерона в сыворотке крови также была статистически значимо выше у пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с пациентами с нормальной МПКТ (таблица 8).

Таблица 8 - Уровень тестостерона в зависимости от МПКТ

Клинические проявления	Кол-во больных, N=102	I группа (N = 76) – с остеопорозом или остеопенией	II группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Достоверность ($\chi 2$, p)
Снижение уровня тестостерона	81	55 (72,37%)	26 (100%)	$\chi 2$=9,047 p =0,003
Нормальный уровень тестостерона	21	21 (27,64%)	0	

При этом отношения шансов понижения содержания тестостерона по сравнению с КГ равно 23.6 (нижняя гр. 95% ДИ 7.45, верхняя граница 95% ДИ 74.9). То есть, в 23 раза увеличивается шанс встретить сниженный тестостерон при заболевании ЦП. Кроме того, полученное значение критерия хи-квадрат больше критического: 42.4 > 6.6, следовательно зависимость частоты случаев пониженного содержания тестостерона от наличия ЦП статистически значима. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p<0.01$. Также проведен

корреляционный анализ между показателями тестостерона и МПКТ. Выявлена прямая корреляционная связь (r=0,404; p<0,05).

На основании полученных результатов можно предположить, что у больных циррозом печени содержание тестостерона в сыворотке крови зависит от этиологии, тяжести заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности и влияет на состояние костной ткани у обследованной группы больных.

3.3. Содержание эстрадиола в сыворотке крови больных циррозом печени.

Известно влияние содержания эстрадиола в организме человека на состояние костной ткани.

Показатель содержания тестостерона в сыворотке всех обследованных больных циррозом печени был достоверно выше данных контрольной группы (p<0,05) (Рисунок 5).

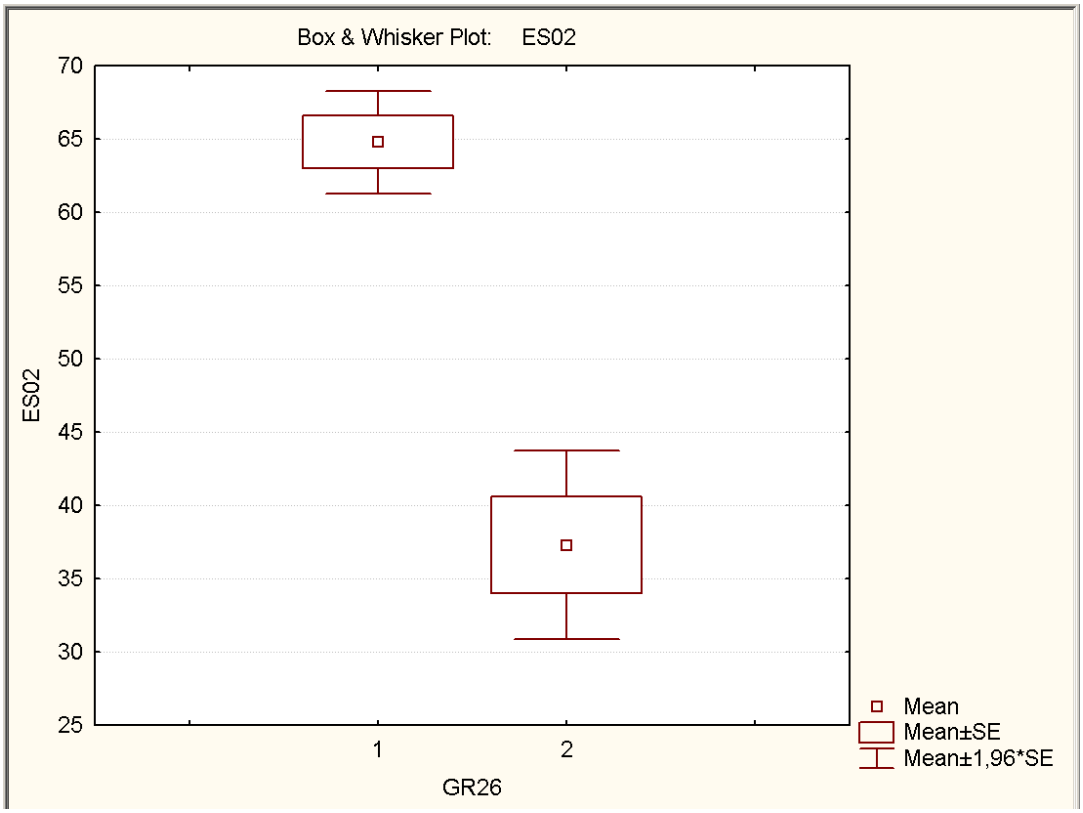


Рисунок 5. Сравнение уровня эстрадиола (ES02 – пг/мл) по основной и контрольной группам. Слева ОГ справа КГ. p<0,05

У обследованной группы больных уровень эстрадиола в сыворотке крови также был статистически значимо выше у пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с пациентами с нормальной МПКТ (таблица 9).

Таблица 9 - Содержание эстрадиола в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от МПКТ.

Клинические проявления	Кол-во больных, N=102	I группа (N = 76) – с остеопорозом или остеопенией	II группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Достоверность ($\chi 2$, p)
Повышение эстрадиола	82	67(88,16%)	15 (57,7%)	$\chi 2$=11,41 p<0,001
Нормальный уровень эстрадиола	20	9 (11,85%)	11 (42,31%)	

n - число обследованных больных

Рассмотрена взаимосвязь между показателями эстрадиола, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ (таблица 10).

Таблица 10 - Взаимосвязь между показателями эстрадиола, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ

Уровень эстрадиола (пг/мл) в сыворотке крови	I группа (N=76) – с остеопорозом или	II группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Достоверность (t, p)

	остеопенией		
Все больные циррозом печени (n=102)	66,87±17,06	58,73±19,77	t = 2,015 p<0,04
В зависимости от этиологии ЦП			
Вирусный цирроз печени (n=21)	35,29±19,11	39,78±14,04	t = 0,608 p<0,5
Смешанный цирроз печени (n=49	73,90±9,024	72,89±13,91	t = 0,288 p<0,7
Алкогольный цирроз печени (n=32)	69,83±8,939	65,48±3,002	t = 1,064 p<0,2
В зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью			
Класс А (n=53)	65,80±17,17	56,85±18,48	t = 1,810 p<0,07
Класс В (n=35)	66,86±19,91	63,70±29,59	t = 0,254 p<0,8
Класс С (n=14)	69,43±6,926	85,10	t = 2,18 p<0,05

В зависимости от длительности заболевания			
До 5 лет	64,97±19,46	57,73±18,63	t = 1,481 p<0,143
Свыше 5 лет	70,99±9,141	64,25±27,92	t = 0,975 p<0,339

Данная таблица также указывает на достоверное повышение уровня эстрадиола у мужчин с циррозом печени с классом С печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью.

Исходя из полученных данных , можно предположить влияние класса печеночно-клеточной недостаточности на эстрогенемию.

Оценка показателя эстрадиола в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от возраста не дала достоверных различий данных эстрогенемии.

При этом отношения шансов повышения содержания эстрогенов по сравнению с КГ равно 26.7 (нижняя гр. 95% ДИ 8.35, верхняя граница 95% ДИ 85). То есть, в 27 раз увеличивается шанс встретить гиперэстрогенемию при злоупотреблении алкоголем.

Кроме того, полученное значение критерия хи-квадрат больше критического:

45.9 > 6.6, следовательно зависимость частоты случаев повышенного содержания эстрогенов от наличия ЦП статистически значима. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p<0.01$.

3.4. Содержание С-концевых телопептидов (СТх) в сыворотке крови больных ЦП.

Маркеры костной резорбции СТх определялись у больных ЦП и у лиц КГ.

При изучении маркера костной резорбции С-концевого телопептида (СТх) в сыворотке крови больных циррозом печени в общей группе, а также в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности, (таблица 11), выявлено достоверное повышение данного показателя в сравнении с контрольной группой (<0,001), что свидетельствует об ускоренной костной резорбции у этой группы больных.

Таблица 11 - Содержание Ctx (нг/мл) в сыворотке крови у больных циррозом печени (ЦП) в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности.

Группа обследованных	СТх (нг/мл)	p	P’	КГ (n=30)
Все больные ЦП (n=102)	1,22±0,01	<0,001		0,49±0,03
Вирусный ЦП(n=21)	0.78±0,04	<0,001		0,49±0,03
Смешаннный ЦП (n=39)	1,11±0,06	<0,001	<0,001	0,49±0,03
Алкогольный (n=42)	1,33±0,12	<0,001	<0,001	0,49±0,03
Класс А (n=53)	1,22±0,01	<0,001		0,49±0,03
Класс В (n=35)	0.78±0,04	<0,001		0,49±0,03
Класс С (n=14)	1,11±0,06	<0,01		0,49±0,03

Обнаружены достоверные различия между показателями СТх смешанной и вирусной этиологии (p’<0,001), а также между показателями СТх алкогольной и вирусной этиологии (p<0,001). Возможно, что процесс резорбции костной ткани ускорен у больных ЦП смешанной и алкогольной этиологии вследствие употребления/злоупотребления алкоголем.

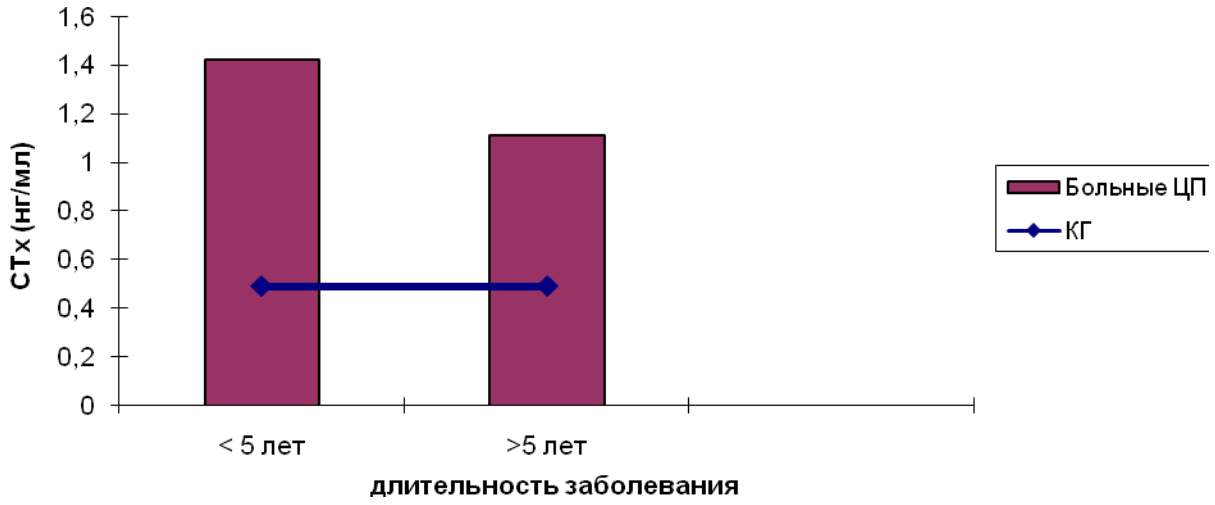


Рисунок 6. Содержание CTx в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от длительности заболевания (M±m)

В группе больных с ЦП с длительностью заболевания до 5 лет показатель CTx в сыворотке крови был достоверно выше, чем в группе контроля (ЦП – 1,42±0,08 нг/мл; КГ - 0,49±0,03 нг/мл, p<0,001).У лиц, страдающих циррозом печени более 5 лет значения CTx также были достоверно выше, чем в КГ (ЦП – 1,11±0,06 нг/мл; - 0,49±0,03 нг/мл, p<0,001). Кроме того, обнаружены достоверно высокие значения CTx у больных с длительностью заболевания до 5 лет, чем у больных с длительностью заболевания >5 лет (p<0,01).

Можно предположить, что уже на начальных этапах ЦП развивается ускорение костной резорбции и сохраняется в дальнейшем.

Учитывая изменения CTx при различных этиологических факторах, а также при разной длительности заболевания, были рассмотрены показатели CTx в зависимости от комбинации этих моментов (таблица 12).

Таблица12 - Содержание CTx в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от этиологии заболевания и длительности патологического процесса.

Этиология	Длительностьзаболевания		P’	КГ (n=30)
	< 5лет	> 5лет		
Вирусный ЦП(n=21)	1,11	1,11		0,49

	[0,75 1,32] (n=17)	[0,81 1,13] (n=4)		[0,46 0,52]
Смешаннный ЦП (n=49)	1,12 [0,74 1,33] (n=33)	1,14 [1,11 1,36] (n=16)	<0,01	0,49 [0,46 0,52]
Алкогольный (n=32)	1,13 [0,84 1,37] (n=24)	1,14 [1,13 1,35] (n=8)		0,49 [0,46 0,52]

приведены значения медианы, 5% и 95% квантиль

n- число обследованных

p’ – достоверность показателей при внутригрупповом сравнении

При анализе показателей Ctx в группах больных с длительность заболевания до 5 лет обнаружено достоверное повышение Ctx у больных с алкогольной этиологией в сравнении с данными больных вирусной этиологии ЦП ([0,84 1,37] и [0,75 1,32] нг/мл соответсвенно, p<0.01).

Достоверно высокие показатели Ctx обнаружены в группе больных с длительностью заболевания >5 лет с алкогольной этиологией, чем у больных со вирусной этиологией ([1,13 1,35] нг/мл и [0,81 1,13] нг/мл соответственно, p<0,01).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой активности костной резорбции у больных ЦП с длительностью заболевания до 5 лет, причем она более выражена у лиц с алкогольной этиологией ЦП как с длительностью заболевания до 5 лет, так и с длительностью заболевания более 5 лет.

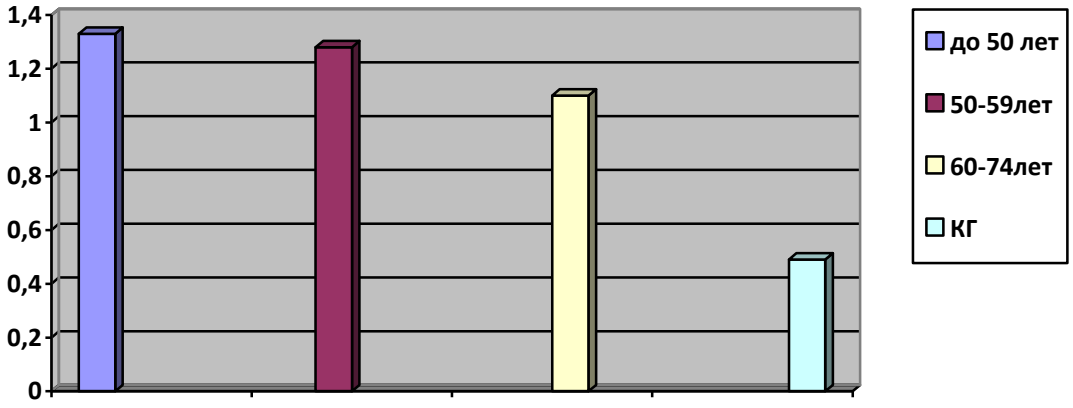


Рисунок 7. Содержание СТх (нг/мл) в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от возраста больных.

Как показано на рисунке 7 у больных в возрасте до 50 лет показатели СТх были достоверно выше значений КГ (1,31±0,16 нг/мл и 0,49±0,03 нг/мл соответственно; p<0,001).

В группе больных ЦП в возрасте от 50 до 59 лет значения СТх также были достоверно выше показателей КГ(1,34±0,11 нг/мл и 0,49±0,03 нг/мл; p<0,001). Также достоверно высокие значения СТх обнаружены и в группе больных в возрасте 60-74 лет (1,17±0,11 нг/мл и 0,49±0,03 нг/мл; p<0,001).

Сравнение значений СТх внутри группы больных ЦП достоверных различий не выявлено.

Из 102 мужчин с ЦП употребляли/злоупотребляли алкоголем 81 человек, 21 человек не имеют этой пагубной привычки.

Из 81 у 63 обнаружены высокие показатели СТх и у 18 человек в пределах нормы.

Из 21 не употреблявших/злоупотреблявших алкоголем у 10 повышены и у 11 N. При этом отношение шансов равно 1,633 (нижняя граница 1.028 – верхняя граница 95% ДИ 2,536; p<0,05). Следовательно, среди мужчин, страдающих ЦП, употребление/злоупотребление алкоголем в 1,6 раза чаще встречается высокая активность костной резорбции.

В предидущих разделах работы были отражены результаты изучения МПКТ у больных ЦП, которые отражают высокую встречаемость остеопенического синдрома.

Было изучено содержание Ctx у больных циррозом печени с нормальной МПКТ и со сниженной МПКТ (таблица 13).

Таблица 13- Взаимосвязь между показателями Ctx, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ

Уровень Ctx (нг/мл) в сыворотке крови	I группа (N=77) – с остеопорозом или остеопенией	I группа (N=25) – без остеопороза или остеопении	Достоверность (t, p)
Все больные циррозом печени (n=102)	1,184±0,096	0,843±0,114	t = 14,98 p<0,001
В зависимости от этиологии ЦП			
Вирусный цирроз печени (n=21)	1,163±0,086	0,829±0,060	t = 10,21 p<0,001
Смешанный цирроз печени (n=49	1,190±0,096	0,850±0,168	t = 8,604 p<0,001
Алкогольный цирроз печени (n=32)	1,185±0,100	0,854±0,037	t = 7,227 p<0,001
В зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности			

по Чайлд-Пью			
Класс А (n=53)	1,186±0,095	0,824±0,064	t = 15,55 p<0,001
Класс В (n=35)	1,165±0,084	0,827±0,076	t = 6,711 p<0,001
Класс С (n=14)	1,228±0,114	1,490	t = 2,21 p<0,047
В зависимости от длительности заболевания			
До 5 лет	1,177±0,090	0,828±0,066	t = 16,29 p<0,001
Свыше 5 лет	1,201±0,106	0,922±0,259	t = 3,886 p<0,001

При изучении маркера костной резорбции С-концевого телопептида (CTx) в сыворотке крови у пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с данными пациентов с нормальной МПКТ в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности, длительности заболевания, выявлено достоверное повышение данного показателя у больных с алкогольным, вирусным и смешанным ЦП, при всех степенях печеночно-клеточной недостаточности и с длительность заболевания до и более 5 лет, что подтверждает ускоренную костную резорбцию у этой группы больных.

У мужчин в возрасте до 50 лет, страдающих ЦП были обнаружены низкие показатели МПКТ в L1-L4 (-2,4±0,12 SD), что сопровождалось высокими значениями CTx в сравнении с КГ (1,05±0,13 нг/мл и 0,49±0,03 нг/мл соответственно; p<0,001).

Получена отрицательная корелляционная связь между показателями CTx МПКТ (r=-0,47) в группе больных ЦП, которая свидетельствует о взаимосвязи процессов резорбции костной ткани и ее минеральной плотностью.

Корреляционный анализ показал зависимость между Ctx и тестостероном. У больных ЦП обнаружена обратная корреляционная связь между Ctx и тестостероном (r=-0.79).

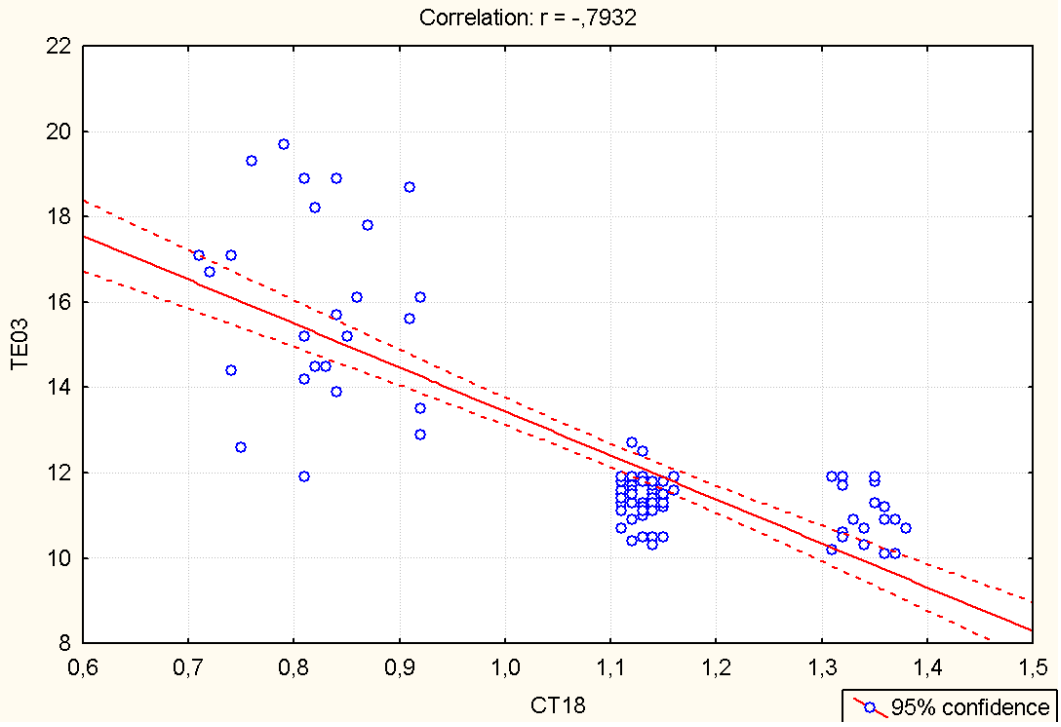


Рисунок 8. Корелляции Ctx-тестостерон (p<0,05)

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни

Больной А., 60 лет, поступил с жалобами отеки на нижних конечностях, увеличение живота в объеме, горечь во рту,носовые кровотечения

Считает себя больным в течение 3 лет, когда впервые в экстренном порядке был госпитализирован в хирургическое отделение КБСП с дигнозом: Кровотечение из ВРВП.

Из перенесенных заболеваний отмечает гипертоническую болезнь, хронический бескаменный холецистит. В течение 10 лет злоупотребляет алкоголем, ежедневно выпивает до 0,5 л водки.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета. Удовлетворительного питания. Умеренные отеки на нижних конечностях.

Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. Частота дыхательных движений 20 в минуты. Аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет.

Границы относительной сердечной тупости смещены влево. Аускультативно – тоны приглушены, ритм правильный. Пульс 75 ударов в минуту. ЧСС – 75 в минуту. АД 130/70 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. мягкий, при пальпации болезненный в подложечной области. Размеры печени по Курлову 12-10-9 см. Селезенка +3см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: эритроциты- 4,0 * 1012/л, гемоглобин – 109 г/л, тромбоциты – 90 * 109/л, СОЭ – 7 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1021, белок – отрицательный, лейкоциты – 1-2 в п/зрения.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 90, АСТ – 132, билирубин общий - 19,6 мкмоль/л, общий белок – 51 г/л, альбумин – 33г/л; холестерин – 3,8 ммоль/л, глюкоза – 4,1ммоль/л, кальций – 2,4, ЩФ – 34 U/L, ПТИ – 70 %, фибриноген – 3,2 г/л, креатинин – 100 ммоль/л, мочевина – 6,9 ммоль/л.

ЭГДС: ВРВП 2ст. Застойная гастропатия, эрозии антрального отдела.

УЗИ органов брюшной полости: эхо – признаки портального цирроза печени, гепатоспленомегалия, дилатация воротной вены, хронического холецистита, без признаков обострения, липоматоза поджелудочной железы.

Данные специального исследования:

4 балла согласно опроснику CAGE.

Денситометрия: поясничный отдел: в L1-L4 выявлен остеопороз; проксимальный отдел бедренных костей: в области шеек обеих бедренных костей, в области Варда выявлен остеопороз.

Содержание Э - 74 пг/мл; Т – 2,4 нг/мл; уровень ОКЦ в сыворотке крови составил 10,11 нг/мл, СТх 0,29 нг/мл.

Клинический диагноз: Цирроз печени алкогольной этиологии с синдромом портальной гипертензии: ВРВП 2ст, спленомегалия. Класс А по Ч-Пью (5 баллов).

У больных ЦП процессы резорбции преобладают над процессами костеобразования.

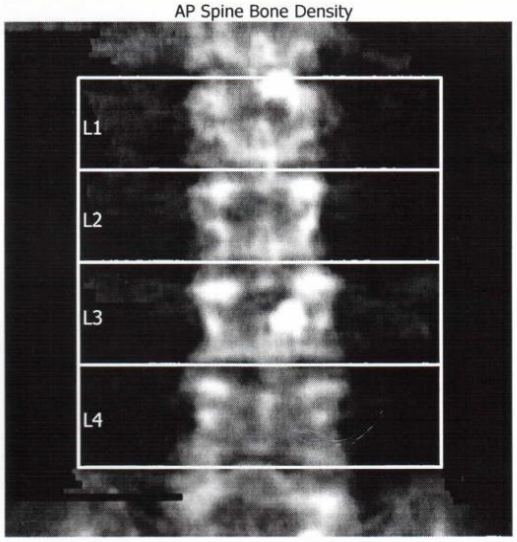
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ,ул.Титова,д.11

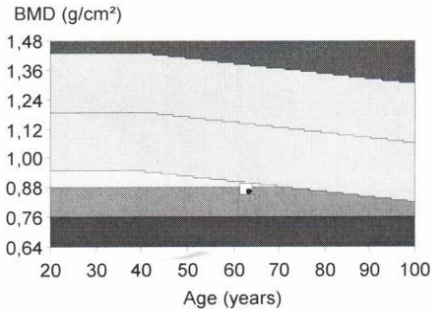
GE Lunar DPX-NT

Patient:	Aupov, Raimek H				
Birth Date:	04.05.1950 62,9 years	**Physician:**	G.A.Tamaeva		
Height / Weight:	171,0 cm 65,0 kg	**Measured:**	13.03.2013	13:33:28	(6,80)
Sex / Ethnic:	Male White	**Analyzed:**	13.03.2013	13:33:31	(6,80)

AP Spine Bone Density



Reference: L2-L4



Region	BMD[1] (g/cmI)	Young-Adult[2] T-Score	Age-Matched[3] Z-Score
L2-L4	0,871	-3,1	-2,2

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ,ул.Титова,д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Aupov, Raimek H				
Birth Date:	04.05.1950 62,9 years	**Physician:**	G.A.Tamaeva		
Height / Weight:	171,0 cm 65,0 kg	**Measured:**	13.03.2013	13:33:28	(6,80)
Sex / Ethnic:	Male White	**Analyzed:**	13.03.2013	13:33:31	(6,80)

ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	BMD[1] (g/cmI)	Young-Adult[2] (%)	T-Score	Age-Matched[3] (%)	Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
L1	0,846	73	-2,6	80	-1,8	12,0	14,1	4,2	3,36
L2	0,931	75	-2,6	82	-1,7	13,6	14,6	4,4	3,36
L3	0,911	73	-2,7	80	-1,9	15,3	16,8	4,5	3,72
L4	0,795	64	-3,7	70	-2,9	16,2	20,4	5,5	3,72
L1-L2	0,889	74	-2,6	81	-1,8	25,6	28,8	4,3	6,72
L1-L3	0,897	74	-2,6	81	-1,8	40,9	45,6	4,4	10,44
L1-L4	0,866	71	-3,0	77	-2,1	57,1	66,0	4,6	14,16
L2-L3	0,921	74	-2,7	81	-1,8	29,0	31,5	4,4	7,08
L2-L4	0,871	70	-3,1	76	-2,2	45,1	51,8	4,8	10,80
L3-L4	0,847	68	-3,3	74	-2,4	31,5	37,2	5,0	7,44

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ,ул.Титова,д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Aupov, Raimek H				
Birth Date:	04.05.1950 62,9 years	**Physician:**	G.A.Tamaeva		
Height / Weight:	171,0 cm 65,0 kg	**Measured:**	13.03.2013	13:42:52	(6,80)
Sex / Ethnic:	Male White	**Analyzed:**	13.03.2013	13:44:08	(6,80)

DualFemur Bone Density

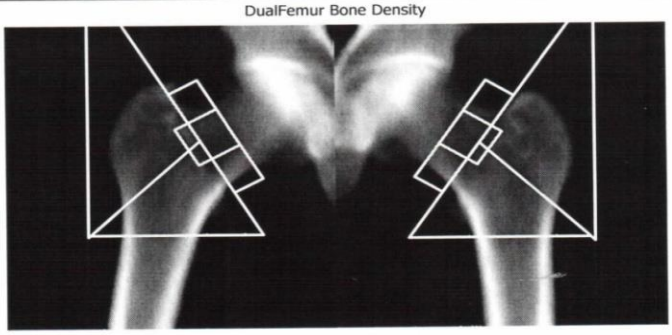
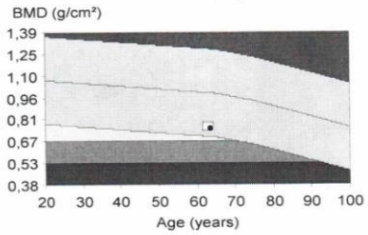


Image not for diagnosis

Reference: Total



Region	BMD [1] (g/cmI)	Young-Adult [2,7] T-Score	Age-Matched [3] Z-Score
Total			
Left	0,766	-2,3	-1,5
Right	0,771	-2,3	-1,5
Mean	0,769	-2,3	-1,5
Difference	0,005	0,0	0,0

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ,ул.Титова,д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Aupov, Raimek H				
Birth Date:	04.05.1950 62,9 years	**Physician:**	G.A.Tamaeva		
Height / Weight:	171,0 cm 65,0 kg	**Measured:**	13.03.2013	13:42:52	(6,80)
Sex / Ethnic:	Male White	**Analyzed:**	13.03.2013	13:44:08	(6,80)

ANCILLARY RESULTS [DualFemur]

Region	BMD [1] (g/cmI)	Young-Adult [2,7] (%)	T-Score	Age-Matched [3] (%)	Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)
Neck Left	0,606	57	-3,6	67	-2,3	3,7	6,1
Neck Right	0,627	59	-3,4	70	-2,1	4,1	6,5
Neck Mean	0,617	58	-3,5	69	-2,2	3,9	6,3
Neck Diff.	0,021	2	0,2	2	0,2	0,4	0,4
Wards Left	0,511	53	-3,5	71	-1,6	2,1	4,2
Wards Right	0,570	59	-3,0	79	-1,2	2,7	4,8
Wards Mean	0,541	56	-3,2	75	-1,4	2,4	4,5
Wards Diff.	0,059	6	0,5	8	0,5	0,6	0,6
Troch Left	0,668	72	-2,4	79	-1,6	10,3	15,4
Troch Right	0,666	72	-2,4	79	-1,6	10,5	15,7
Troch Mean	0,667	72	-2,4	79	-1,6	10,4	15,5
Troch Diff.	0,001	0	0,0	0	0,0	0,2	0,3
Shaft Left	0,927	-	-	-	-	14,4	15,5
Shaft Right	0,942	-	-	-	-	14,3	15,1
Shaft Mean	0,934	-	-	-	-	14,3	15,3
Shaft Diff.	0,015	-	-	-	-	0,1	0,4
Total Left	0,766	70	-2,3	77	-1,5	28,3	37,0
Total Right	0,771	70	-2,3	78	-1,5	28,8	37,4
Total Mean	0,769	70	-2,3	78	-1,5	28,6	37,2
Total Diff.	0,005	0	0,0	1	0,0	0,5	0,4

Рис. 9. Остеоденситограмма больного А.

3.5. Содержание остеокальцина (ОКЦ) в сыворотке крови больных циррозом печени.

Определение уровня содержания ОКЦ в сыворотке крови проведено у 102 больных ЦП и 30 человек КГ.

Рассмотрены показатели остеокальцина в сыворотке крови больных циррозом печени в общей группе, а также в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности, однако достоверных изменений данного показателя в сравнении с контрольной группой выявлено не было, что позволяет предположить отсутствие влияния основного заболевания на процесс костеобразования (Таблица 14).

Таблица 14 - Содержание ОК (нг/мл) в сыворотке крови у больных циррозом печени (ЦП) в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности.

Группа обследованных	ОК(нг/мл)	p	КГ (n=30)
Вирусный ЦП (n=21)	11,23±2,03	>0,05	12,75±1,78
Смешанный ЦП (n=49)	13,45±1,64	>0,05	12,75±1,78
Алкогольный ЦП (n=32)	12,67±2,6	>0,05	12,75±1,78
Класс по Ч-Пью			
Класс А (n=53)	14,22±2,12	>0,05	12,75±1,78
Класс В (n=35)	13,34±1,68	>0,05	12,75±1,78
Класс С (n=14)	12,45±2,21	>0,05	12,75±1,78

Из данных таблицы видно, что показатели ОКЦ в сыворотке крови больных ЦП различной этиологии достоверно не отличались от данных КГ (p>0,05), что позволяет предположить отсутствие влияния этиологии заболевания на процесс костеобразования у этой группы обследованных больных.

Содержание ОКЦ в сыворотке крови больных ЦП с классом А по Ч-Пью достоверно не различалось с данными КГ. Не было обнаружено достоверных

различий показателей ОКЦ в сыворотке крови больных ЦП с классом В и С по Ч-Пью в сравнении с данными КГ. При анализе внутригрупповых показателей больных ЦП также не выявлено достоверных различий.

В результате изучения содержания ОКЦ у больных ЦП в зависимости от длительности заболевания достоверных различий с данными КГ не обнаружено: ЦП с длительностью заболевания до 5 лет: (11,7 [10,7 13,4]) нг/мл; КГ (12,6 [11,3 13,8]); p>0,05; ЦП с длительностью заболевания более 5 лет: (12,5 [10,8 13,4]) нг/мл; КГ (12,6 [11,3 13,8]); p>0,05 (рисунок 10).

Длительность заболевания не отражена на изменении показателей ОКЦ в сыворотке крови больных ЦП.

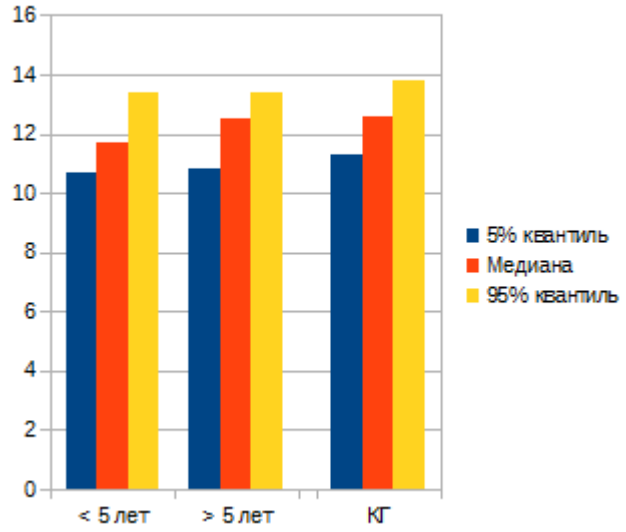


Рисунок10. Содержание ОКЦ (нг/мл) в сыворотке крови у больных циррозом печени (ЦП) в зависимости от длительности заболевания.

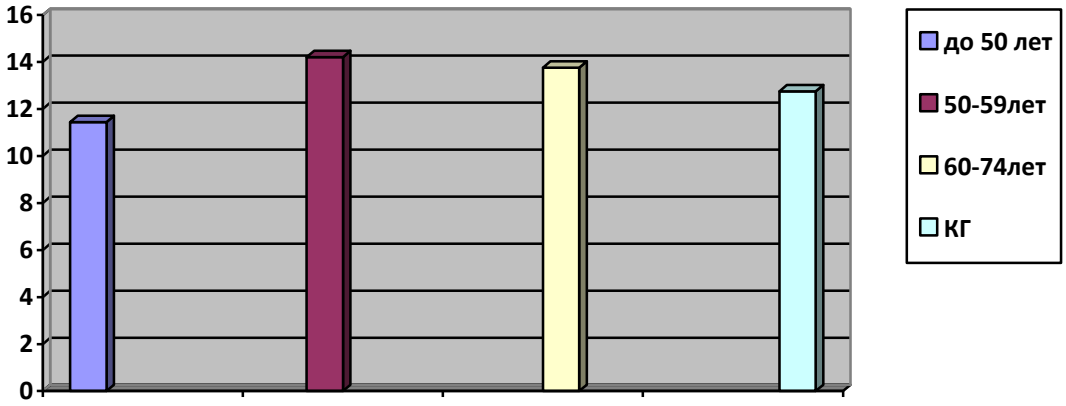


Рисунок 11. Содержание ОКЦ (нг/мл) в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от возраста больных.

У пациентов с ЦП в возрасте до 50 лет достоверных изменений в показателях ОКЦ в сравнении с КГ не выявлено: ЦП- 11,44±1,62 нг/мл; КГ 12,75±1,78; p>0,05.В группе больных 50-59 лет содержание ОКЦ 14,21±2,12 нг/мл; КГ 12,75±1,78; p>0,05. В группе больных ЦП 60-74 лет ОКЦ 13,76±2,55 нг/мл; КГ 12,75±1,78; p>0,05(рисунок 11).

Рассмотрены показатели ОКЦ в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от состояния костной ткани. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Взаимосвязь между показателями ОКЦ, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ

Уровень ОКЦ (нг/мл) в сыворотке крови	I группа (N=76) – с остеопорозом или остеопенией	I группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Достоверность (t, p)
Все больные циррозом печени (n=102)	12,00±0,995	11,70±0,736	t = 1,440 p=0,15

В зависимости от этиологии ЦП			
Вирусный цирроз печени (n=21)	11,66±0,890	11,77±0,636	t = -0,312 p=0,758
Смешанный цирроз печени (n=49	12,18±0,996	11,77±0,872	t = 1,215 p=0,231
Алкогольный цирроз печени (n=32)	11,90±1,018	11,38±0,646	t = 1,086 p=0,2
В зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью			
Класс А (n=53)	11,72±0,934	11,51±0,582	t = 0,928 p=0,35
Класс В (n=35)	12,26±1,025	12,57±0,850	t = -0,506 p=0,6
Класс С (n=14)	12,05±0,957	13,10	t = -1,06 p=0,31
В зависимости от длительности заболевания			
До 5 лет	11,87±0,968	11,54±0,579	t = 1,499 p=0,13

Свыше 5 лет	12,29±1,011	12,57±0,974	t = -0,521 p=0,6

Учитывая полученные данные, можно предположить, что у больных ЦП процесс формирования костной ткани не претерпевает патологических изменений.

Корреляционный анализ между показателям эстрадиола и ОКЦ (r=0,26, p>0,05),указывает на наличие слабой взаимосвязи между эстрадиолом и остеокальцином. Возможно, что повышение эстрадиола в сыворотке крови больных ЦП имеет анаболический эффект на костную ткань.

3.6. Содержание общего кальция (Са) в сыворотке крови больных циррозом печени.

Концентрация общего Са в сыворотке крови была определена у 102 больных циррозом печени и 30 лиц КГ.

В таблице 20 отражены данные содержания общего Са у больных циррозом печени в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности по Ч-Пью.

Таблица 16 - Содержание общего кальция в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности по Ч-Пью.

Группа обследованных	Са (ммоль/л)	p	КГ (n=30)
Все больные ЦП	2,27±0,02	>0,05	2,33±0,03
По этиологии:			
Вирусный ЦП (n=21)	2,26±0,03	>0,05	2,33±0,03
Смешанный ЦП (n=49)	2,30±0,04	>0,05	2,33±0,03
Алкогольный ЦП	2,23±0,02	<0,05	2,33±0,03

(n=32)			
Класс по Ч-Пью			
Класс А (n=53)	2,31±0,03	>0,05	2,33±0,03
Класс В (n=35)	2,28±0,01	>0,05	2,33±0,03
Класс С (n=14)	2,21±0,02	<0,05	2,33±0,03

р – достоверность показателей по сравнению с показателями контрольной группой
n - число обследованных больных

Как видно из таблицы 16 показатели содержания Са в сыворотке крови больных ЦП достоверно не отличались от значений КГ.

В группе больных с алкогольным циррозом печени обнаружено достоверное различие концентрации общего Са в сыворотке крови: (2,23±0,02 ммоль/л), КГ (2,33±0,03 ммоль/л), р<0,05.

Внутригрупповое сравнение показателей общего Са достоверных различий не выявило. Можно предположить, что патология печени на фоне приема алкоголя сопровождается снижением содержания общего Са в сыворотке крови больных.

В группе больных с печеночно-клеточной недостаточностью класса А и В достоверных различий в показателях содержание Са в сыворотке крови в сравнении с данными КГ не отмечено. Группа больных ЦП с печеночно-клеточной недостаточностью класса С характеризовалось достоверным снижением общего Са (2,21±0,02 ммоль/л); КГ(2,33±0,03 ммоль/л), р<0,05.

Исходя из полученных данных можно предположить влияние степени печеночно-клеточной недостаточности на содержание общего Са в сыворотке крови больных ЦП.

На рисунке 12 представлены данные о содержании общего Са в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от длительности заболевания.

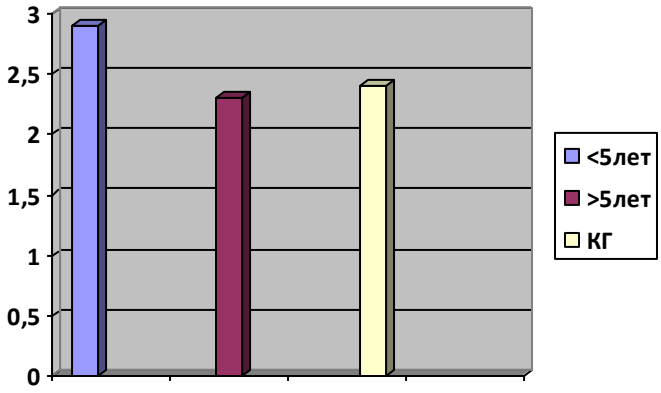


Рисунок 12. Уровень общего Са (ммоль/л) у больных с ЦП в зависимости от длительности заболевания.

Как показано на рисунке 12 достоверных различий содержания общего Са в сыворотке крови больных ЦП и показателями КГ не обнаружено.

Возможно, длительность заболевания не влияет на показатели общего Са в сыворотке крови больных ЦП.

Возраст человека характеризуется изменением Са гомеостаза. В связи с этим проведено изучение содержания общего Са в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от их возраста.

На рисунке 13 представлены данные о концентрации Са в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от возраста.

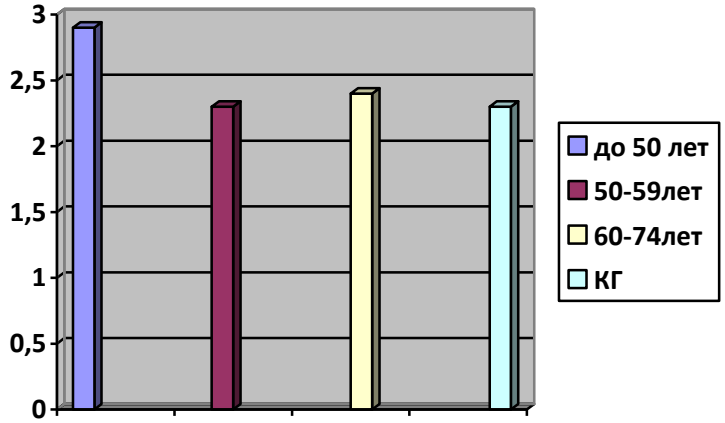


Рисунок 13. Содержание общего Са (нг/мл) в сыворотке крови больных ЦП в зависимости от возраста больных.

Как показано на рисунке 13 показатели содержания Са в сыворотке крови больных циррозом печени достоверно не различались с данными КГ.

По-видимому, возраст обследованных больных ЦП не влияет на показатели содержания общего Са в сыворотке крови.

3.4. Медикаментозная профилактика остеопороза у мужчин, страдающих циррозом печени.

Учитывая полученные данные необходимо подобрать остепротективную терапию для предотвращения дальнейшего снижения плотности костной ткани.

В динамическое изучение МПКТ было включено 30 мужчин с циррозом печени после стационарного лечения с явлениями остеопении и остеопороза. Больные были разделены на 2 группы: I группа, которую составили 15 человек: 5 мужчин с алкогольным циррозом, 5 – с вирусным и 5 – с циррозом смешанной этиологии (средний возраст 52,6±12,8 лет) и II группу: 15 мужчин с аналогичным диагнозами и возрастом больных I группы.. Все больные I группы на протяжении 6 месяцев получали препарат альфакальцидол 1,0 мкг+1 грамм кальция ежедневно, а также диету с достаточным содержанием кальция и витамина D. Пациенты II группы также соблюдали диету с достаточным содержанием кальция и витамина D.

Спустя 6 месяцев после проведенной коррекционной терапии оценивались данные остеоденситометрического исследования. Оценивался Т-критерий в L1-L4 до и после лечения.

Результаты исследования выявили улучшение показателей МПКТ у больных циррозом печени, получавших альфакальцидол 1,0 мкг+1 грамм кальция. Прирост костной массы в поясничных позвонках составил 2 %. Во II группе наблюдалось дальнейшее снижение МПКТ .

Пациентами была отмечена хорошая переносимость препарата, на фоне приема которого значительно уменьшились жалобы на ухудшение координации движений, шаткость при ходьбе, что также способствует снижению риска падений, следовательно, и уменьшению риска развития переломов.

Таблица 22

Динамика показателей минеральной плотности костной ткани по данным остеоденситометрии у мужчин с ЦП (M±m)

Группа обследованных	Мужчины с ЦП, получавшие и не получавшие Альфакальцидол в комплексном лечении					
	L1-L4					
	До лечения	После лечения	BMD		МПКТ в динамике	BMD
	T(SD)	T(SD)	До лечения	После лечения	%	p
I группа (n=15)	-1,93±0,24	-1,79±0,19	0.97±0,001	0.99±0,002	2	<0.01
II группа (n=15)	-1,91±0,16	-2,08±0,24	1.01±0,002	0.98±0,002	-1	

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни № 1125.

Больной К., 67 лет, поступил с жалобами на увеличение живота в объеме, чувство распирания в нем, одышку, возникающую в покое, при малейшей физической нагрузке, изжогу, общую слабость, кровоточивость десен;
Считает себя больным более 5 лет, когда при случайном амбулаторном обследовании были выявлены повышение трансаминаз и тромбоцитопения;
Из перенесенных заболеваний отмечает ишемическую болезнь сердца, язвенную болезнь в 1989 году;

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые субиктеричные. Нормостенического телосложения. Периферических отеков нет.

Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. Частота дыхательных движений 18 в минуты. Аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет.

Границы относительной сердечной тупости смещены влево. Аускультативно – тоны приглушены, ритм правильный. Пульс 70 ударов в минуту. ЧСС – 70 в минуту. АД 120/70 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асцита, склонен к напряжению, при пальпации чувствительный в эпигастральной области. Размеры печени по Курлову 12-10-9 см. Селезенка +3см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: эритроциты- 4,5 * 1012/л, гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – 90 * 109/л, СОЭ –17 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1020, белок – отрицательный, лейкоциты – 2-3 в п/зрения. Биохимический анализ крови: АЛТ – 78, АСТ – 93, билирубин общий -28,0 мкмоль/л, прямой – 5,0 мкмоль/л, общий белок – 31 г/л, холестерин – 7,2 ммоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, кальций – 2,4, ЩФ – 324U/L, ПТИ – 69 %, фибриноген – 3,0 г/л, креатинин – 114ммоль/л, мочевина – 7,9 ммоль/л.

ЭГДС: ВРВП 2ст, очаговый гастрит антрального отдела. Эрозивный бульбит, деформация луковицы 12 -перстной кишки.

УЗИ органов брюшной полости: эхо – признаки портального цирроза печени, гепатоспленомегалия, дилатация воротной вены, хронического холецистита, без признаков обострения, асцит.

Данные специального исследования:

Остеоденситометрия: поясничный отдел: в L1-L4 выявлен остеопороз;

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА
г.Владикавказ,ул.Титова,д.11
GE Lunar DPX-NT

Patient:	Karmov		**Physician:**	G.A.Tamaeva	
Birth Date:	19.09.1946 66,7 years		**Measured:**	27.05.2013 9:21:30	(6,80)
Height / Weight:	147,0 cm 60,0 kg		**Analyzed:**	27.05.2013 9:21:46	(6,80)
Sex / Ethnic:	male White				

ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	BMD[1] (g/cmI)	Young-Adult[2] (%)	Young-Adult[2] T-Score	Age-Matched[3] (%)	Age-Matched[3] Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
L1	0,748	66	-3,2	82	-1,4	6,4	8,6	3,3	2,64
L2	0,879	73	-2,7	89	-0,9	9,4	10,7	3,4	3,12
L3	0,909	76	-2,4	92	-0,6	10,5	11,6	3,7	3,12
L4	0,968	81	-1,9	98	-0,2	13,1	13,6	4,0	3,36
L1-L2	0,821	71	-2,7	88	-1,0	15,8	19,3	3,3	5,76
L1-L3	0,854	73	-2,6	89	-0,9	26,4	30,9	3,5	8,88
L1-L4	0,889	75	-2,4	92	-0,6	39,5	44,5	3,6	12,24
L2-L3	0,895	75	-2,5	91	-0,8	20,0	22,3	3,6	6,24
L2-L4	0,922	77	-2,3	93	-0,5	33,1	35,9	3,7	9,60
L3-L4	0,941	78	-2,2	95	-0,4	23,7	25,2	3,9	6,48

Рис. 14.Остеоденситограмма больного К.

В динамике:
Остеоденситометрия: поясничный отдел: в L1-L4 выявлен остеопения;

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА
г.Владикавказ,ул.Титова,д.11
GE Lunar DPX-NT

Patient:	Karmov				
Birth Date:	19.09.1946 67,2 years	**Physician:**	G.A.Tamaeva		
Height / Weight:	147,0 cm 62,0 kg	**Measured:**	13.11.2013	9:02:57	(6,80)
Sex / Ethnic:	male White	**Analyzed:**	13.11.2013	9:03:09	(6,80)

ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	BMD[1] (g/cmI)	Young-Adult[2] (%)	T-Score	Age-Matched[3] (%)	Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
L1	0,910	81	-1,8	99	-0,1	9,3	10,2	3,5	2,88
L2	0,922	77	-2,3	93	-0,6	8,2	8,9	3,5	2,52
L3	0,972	81	-1,9	98	-0,2	11,4	11,7	3,8	3,12
L4	0,984	82	-1,8	99	-0,1	12,7	12,9	4,1	3,12
L1-L2	0,916	80	-2,0	97	-0,2	17,5	19,1	3,5	5,40
L1-L3	0,937	80	-1,9	97	-0,2	28,8	30,8	3,6	8,52
L1-L4	0,951	81	-1,9	98	-0,2	41,5	43,7	3,7	11,64
L2-L3	0,950	79	-2,1	96	-0,4	19,6	20,6	3,6	5,64
L2-L4	0,963	80	-2,0	97	-0,3	32,3	33,5	3,8	8,76
L3-L4	0,978	82	-1,8	98	-0,1	24,1	24,6	3,9	6,24

Рис. 15. Остеоденситограмма больного К. после лечения

Прирост костной массы на фоне предложенной медикаментозной коррекции у данной категории больных дает возможность рекомендовать такую терапию в качестве средства, предупреждающего прогрессирование снижения минеральной плотности кости у больных, страдающих циррозом печени.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОП - системное метаболическое заболевание скелета, характерными проявлениями которого являются снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, что обусловливает снижение прочности кости и повышенный риск переломов [42, 57, 201]. По мнению Всемирной Организации Здравохранения, ОП на сегодняшний день занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями, что определяет его высокую социальную значимость. Увеличение продолжительности жизни и количества пожилых людей, особенно женщин, в развитых странах в последнее десятилетие ведет к нарастанию частоты ОП, делает его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [176].

Серьезность проблемы ОП обусловлена его последствиями-переломами тел позвонков и костей периферического скелета, возникающими при так называемом минимальном травматическом воздействии: падение с высоты собственного роста или спонтанные переломы [168]. Перелом в проксимальном отделе бедра является одним из наиболее тяжелых осложнений ОП, летальность приданной патологии составляет приблизительно 30% у мужчин, которые умирают в течение первого года после перелома [32].

Подавляющее большинство случаев заболевания (85%) относится к первичному ОП. Однако серьезной медицинской проблемой является и вторичный ОП, который возникает на фоне эндокринных, ревматических, гематологических заболеваний, заболеваний почек, органов пищеварения, приема некоторых лекарственных препаратов [10, 173, 179].

С увеличением частоты встречаемости цирроза печени среди населения, возрастает необходимость исследования различных осложнений при данной патологии, в том числе причины снижения минеральной плотности костной ткани и нарушения ее микроархитектоники. Термин печеночная

остеодистрофия отражает большую распространенность и отличительные особенности метаболической патологии костной ткани, встречающейся у больных циррозом печени [50]. Ремоделирование костной ткани складывается из двух противоположных процессов - резорбции и формирования кости, осуществляемых соответственно ОК и ОБ, в регуляции которых принимают участие и железы внутренней секреции. В процессе ремоделирования происходит естественное поддержание качества и количества костной ткани. Нарушение баланса костного ремоделирования ведет к потере костной ткани, нарушению микроархитектоники и, как следствие, к снижению прочности кости. При этом в процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная кость.

Большинством исследователей указывается на более частое выявление ОП у женщин, что связывается как с эстрогенной недостаточностью, так и с исходно низкой костной массой по сравнению с мужчинами, а остеопороз у мужчин остается малоизученной проблемой [85].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось повышение качества диагностики остеопенического синдрома (остеопороза) у мужчин с ЦП на основании уточнения патогенетических особенностей костного ремоделирования у этой категории больных.

В работе использованы высокочувствительные иммуноферментные методы исследования показателей (остеокальцин, С-концевые телопептиды, эстрадиол и тестостерон) в сыворотке крови с использованием стандартных наборов фирм «Био Хим Мак», Москва, «Adaltis» (Италия), «Алкор Био»,С.-Петербург.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и SPSS 13.0 for Windows. Для сравнения средних значений между двумя группами тестируемых определялась средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m). Для оценки

достоверности результатов использовался t-критерий Стьюдента для независимых неравночисленных выборок. Если его величина была больше соответствующего табличного значения при данном числе степеней свободы, то различия считались достоверными для соответствующего порога вероятности ($p<0,05$ - различия принимались как достоверные). Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна-Уитни. Методом корреляции Пирсона определяли силу корреляционной связи (r) между двумя признаками внутри каждой группы. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

Построение графиков проводилось с помощью Microsoft Graph 7.0.

Обследовано 102 мужчины с циррозом печени, независимо от степени тяжести по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований, не получающих антиконвульсанты, гепарин, препараты тироксина и без сопутствующей патологии, провоцирующей изменения МПКТ, в т.ч.: хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, воспалительные заболевания кишечника, заболевания крови, щитовидной железы с нарушением ее функции, новообразованиями, а также различной этиологии: алкогольный цирроз - 42 пациента (41,2 %), вирусный – 21 пациент (20,6%) и смешанный (вирусный в сочетании с алкогольным или токсическим) диагностирован у 39 (38,2%) больных. Длительность заболевания < 5 лет – 74 больных (72,5%), > 5 лет – 28 больных(27,5%).

Средний возраст составил 52,6±12,8 лет.

Также больные разделились по степени печеночно-клеточной недостаточности, оценивающейся по шкале Чайлд – Пью. В обследованной группе больных класс А установлен у 53 (52%) больных, класс В установлен у 35 (34,3%) больных, класс С - у 14 (13,7%) обследованных.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследованным больным, без патологии гепатобилиарной системы и других заболеваний, приводящих к развитию остеопороза, для получения средних нормальных величин изучаемых показателей.

У всех обследованных больных определяли МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости.

Остеоденситометрия показала, что у мужчин с циррозом печени в области L1-L4 остеопения встречается в 35,3% случаев, а остеопороз – 11,7%, в проксимальном отделе бедренной кости остеопения – 21,6%, а остеопороз– 6,9%, в сравнении с КГ где остеопения в L1-L4 была выявлена у 16,7% лиц, а в проксимальном отделе бедренной кости в 6,7% случаев, а данных за остеопороз выявлено не было. Обнаруженные изменения свидетельствуют о снижении МПКТ у мужчин с циррозом печени.

Значения BMD также были достоверно ниже у больных с циррозом печени по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях: в L1-L4 ($p<0,05$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($p<0,05$). Следует отметить тот факт, что значения BMD были достоверно ниже в L1-L4, чем в шейке бедра, что дает нам возможность предположить, что поясничный отдел позвоночника является наиболее уязвимой зоной в плане риска развития переломов у данной группы больных.

Оценка состояния МПКТ проводилась с применением двух критериев в зависимости от возраста больных и лиц контрольной группы с последующим сравнением с референсными значениями, Т-критерий использовался у всех больных и лиц КГ, а Z-критерий – у мужчин моложе 50 лет.

В группе мужчин до 50 лет с циррозом печени показатели снижались по Z-критерию и в целом были достоверно ниже, чем в контрольной группе

мужчин до 50 лет. Такие изменения могут быть косвенными признаками влияния основного заболевания на снижение МПКТ.

Достоверно низкие показатели BMD у мужчин, страдающих циррозом печени в L1-L4 ($p<0,001$) и в проксимальном отделе бедренной кости (Total Hip) ($p<0,001$), в сравнении с мужчинами контрольной группы.

Обнаружены достоверно низкие показатели МПКТ в группе больных с длительностью заболевания >5 лет в сравнении с данными группы больных с длительностью заболевания <5 лет.

При изучении состояния минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени в зависимости от этиологии и класса печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью выявлено достоверное снижение значения Т-критерия в сравнении с данными контрольной группы.

Анализируя внутригрупповые значения МПКТ, получены достоверные различия между показателями Т-критерия у больных ЦП вирусной этиологии и показателями смешанной, алкогольной этиологии, а также средними значениями всей группы больных.

Учитывая полученные данные, можно предположить влияние этиологических моментов заболевания на МПКТ у этих больных. Вполне возможно деструктивное влияние алкоголя на состояние костной ткани, что созвучно с данными литературы.

В ходе исследования выявлено также влияние степени печеночно-клеточной недостаточности на состояние костной ткани у мужчин с ЦП. Показатели Т-критерия у больных ЦП с различной степенью печеночно-клеточной недостаточности были достоверно ниже, чем в группе контроля в L1-L4. Дифференцированный анализ результатов показал, что в группе больных класса С в L1-L4 показатели Т-критерия достоверно ниже значений в группе класса А.

Для выяснения влияния цирроза печени на костную ткань больные были разделены на 2 группы: первая группа – больные со сниженными показателями МПКТ до значений остеопении и остеопороза; вторая группа – больные с нормальной МПКТ по данным остеоденситометрии.

Проведенное исследование отражает влияние этиологических факторов ЦП, степени печеночно-клеточной недостаточности на состояние МПКТ.

Анализ уровня Тестостерона в крови у больных циррозом печени показал достоверное снижение в сравнении с данными контрольной группы. У больных с вирусным, смешанным, алкогольным циррозом печени отмечался также достоверно низкий уровеньТестостерона в сравнении с данными контрольной группы (x^2=44.432 ($p < 0,01$)), что свидетельствует о влиянии заболевания на показатели тестостерона в сыворотке крови).

Показатель содержания тестостерона в сыворотке всех обследованных больных циррозом печени был достоверно ниже данных контрольной группы ($p<0,05$). У больных с вирусным, смешанным, алкогольным циррозом печени также отмечалось достоверное снижение содержания тестостерона в сыворотке крови в сравнении с данными контрольной группы.

Достоверно низкие показатели содержания тестостерона в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности указывают на влияние класса печеночно-клеточной недостаточности на уровень тестостерона в сыворотке крови ($p<0,05$).

Уровень тестостерона в сыворотке крови с длительностью заболевания до 5 лет и более 5 лет были достоверно ниже показателей контрольной группы. Внутригрупповых различий у больных с циррозом печени в показателях содержания тестостерона не выявлено. Возможно, основное заболевание уже на начальных этапах сопровождается снижением метаболизма тестостерона и в дальнейшем имеет тенденцию к прогрессированию.

У больных с циррозом печени с длительностью более 5 лет выявлены достоверно низкие показатели тестостерона в сравнении с показателями контрольной группы.

У больных смешанной и алкогольной этиологии цирроза печени получены достоверно низкие показатели содержания тестостерона в сравнении с данными контрольной группы как сдлительностью заболевания до 5 лет, так и более 5 лет.

Рассмотрена взаимосвязь между показателями тестостерона, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ. Полученные нами данные о взаимосвязи уровня тестсотерона с МПКТ могут служить подтверждением вероятной роли тестостерона в патогенезе остеопороза у мужчин с циррозом печени.

Распространенность снижения уровня тестостерона в сыворотке крови также была статистически значимо выше у пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с пациентами с нормальной МПКТ

У больных циррозом печени снижение содержания тестостерона в сыворотке крови зависит от этиологии, тяжести заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности и влияет на состояние костной ткани.

Уровень эстрадиола в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с показателями пациентов с нормальной МПКТ. Показано, что повышение содержания эстрогенов в сыворотке крови зависит от класса печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью.

Также всем обследованным мужчинам с циррозом печени определялась концентрация общего Са в сыворотке крови, которая достоверно не отличалась от значений КГ.

Концентрация ОКЦ в сыворотке крови больных достоверно не различима с показателями КГ, как и показатели остеокальцина в сыворотке крови у

пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с данными пациентов с нормальной МПКТ. Кроме того не обнаружено достоверных различий показателей ОКЦ в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночно-клеточной недостаточности, что позволяет предположить отсутствие влияния основного заболевания на процесс костеобразования.

При изучении С-концевых телопептидов в сыворотке крови больных ЦП выявлено достоверное повышение показателя в сравнении с данными КГ (<0,001). При сравнении маркера костной резорбции С-концевого телопептида (CTx) в сыворотке крови у пациентов с остеопорозом или остеопенией с данными пациентов с нормальной МПКТ в зависимости от этиологии, степени печеночно-клеточной недостаточности, длительности заболевания, выявлено достоверное повышение данного показателя у больных с алкогольным, вирусным и смешанным ЦП, при всех степенях печеночно-клеточной недостаточности и с длительность заболевания до и более 5 лет, что свидетельствует об ускоренной костной резорбции.

У мужчин с циррозом печени развитие остеопороза предопределяется многими факторами. Нужно отметить зону максимального снижения МПКТ, выявленной с помощью остеоденситометрического обследования – L1-L4: как правило, трабекулярная кость подвержена изменениям более выраженным, чем кортикальная, что созвучно и с данными литературы [71].

Снижение МПКТ является одним из факторов риска развития переломов, а в группе больных циррозом печени по данным исследования у 12% обследованных показатели МПКТ были ниже -2,5SD по Т-критерию. У мужчин моложе 50 лет Z-критерий был ниже критических значений.

Одним из симптомов остеопороза является снижение МПКТ ниже -2,5SD. Проведенное исследование указывает на преобладание низких значений МПК у мужчин с циррозом печени, независимо от возраста. Прогрессирование снижения МПКТ у этих больных связано с длительностью заболевания.

Этиологические факторы заболевания нашли свое место в развитии остеопороза. Влияние алкоголя на состояние костной ткани подтверждено статистическими выкладками и доказано его воздействие на прогрессию снижения МПКТ и развитию остеопороза у мужчин с ЦП. В литературе также имеются данные о влиянии алкоголя на костную ткань [102].

Показана связь снижения МПКТ до значений остеопороза в этой группе больных в зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности. Участие печени в различных обменных процессах делает ее «дирижером» метаболических процессов, что и сказывается на состоянии костной ткани.

Таким образом, у больных циррозом печени есть причина развития остеопороза; это длительность болезни, влияние алкоголя (прямое или опосредованное), стеень печеночно-клеточной недостаточности, то есть, отражено влияние цирроза печени на развитии остеопороза.

Переходя к обсуждению роли тестостерона, хотелось бы привести литературные данные об анаболическом эффекте этого гормона на кость [23].

И все-таки, до настоящего времени нет единого понимания о влиянии половых гормонов на состояние костной ткани человека.

Результаты проведенного исследования указывают на снижение показателей тестостерона в сыворотке крови мужчин с ЦП. Оценивая полученные данные можно заключить, что развитие цирроза печени является причиной снижения содержания тестостерона у мужчин. В первую очередь как причину снижения тестостерона в этой группе больных нужно отметить печеночно-клеточную недостаточность. Что касается длительности болезни, то прогрессирование снижения тестостерона отмечено у мужчин с циррозом печени с более длительным стажем. Кроме того, показано влияние алкоголя на уровень тестостерона. Возможно, что снижение тестостерона связано со злоупотреблением алкоголем у мужчин с ЦП, что подтверждается анамнестически.

Итак, полученные результаты о содержании тестостерона у мужчин с ЦП свидетельствуют о взаимосвязи течения заболевания с этим показателем. Кроме того, обнаружена прямая корелляционная связь тестостерона и МПКТ.

Результаты работы говорят о высоком уровне эстрадиола в сыворотке крови у пациентов с остеопорозом или остеопенией в сравнении с пациентами с нормальной МПКТ. Естественно возникает вопрос: почему при высоком содержании эстрадиола низкие показатели МПКТ? Можно высказать предположение о гомональном дисбалансе в организме мужчин с ЦП, индуцирующем процессы развития и формирования остеопороза. В литературе есть масса примеров об анаболическом эффекте эстрадиола на костную ткань, о том, что рецепторы для этого гормона имеют остеобласты и анаболический эффект эстрадиола связан с активацей процесса костного образования. Сопоставив данные литературы с результатами настоящего исследования, высказано мнение о гендерных особенностях развития остеопороза, что сопряжено с разнонаправленностью уровней половых гормонов в сыворотке крови мужчин с ЦП. Все-таки снижение тетсостерона в этой группе больных, наличие обратной корелляционной связи тестостерона и Ctx, снижение МПКТ ниже -2,5 SD у мужчин моложе 50 лет говорит о более выраженном анаболическом эффекте на кость тестостерона у мужчин.

Что касается содержания Са,то его достоверных изменений в сыворотке крови больных ЦП не обнаружено. Известно, что депо Са в организме человека является кость и поддержание физиологической концентрации Са проходит за счет компенсаторного выхода Са из костей в кровь под влияние Са-регулирующей системы. Сопоставление данных работы о снижении МПКТ до значений остеопороза и нормального содержания Са в крови свидетельствует об упомянутой компенсаторной реакции на фоне развития остеопороза у мужчин с ЦП.

Обнаружена высокая концентрация Ctx в сыворотке крови мужчин с ЦП, свидетельствующая об активности костной резорбции. В то же время содержание ОК достоверно не отличалось от значений КГ.

Уже было сказано о влиянии эстрадиола на кость, и, по-видимому, высокое содержание эстрадиола в сыворотке крови у мужчин с ЦП является фактором активации процессов костеобразования, в то время как снижение тестостерона у этих больных – активатор резорбтивных процессов.

Показанная взаимосвязь состояния кости и цирроза печени может говорить в пользу нового маркера тяжести цирроза печени – МПКТ.

Известно, что кость мужчины прочнее женской ввиду многих факторов. Влияние цирроза печени на состояние кости по данным работы неоспоримо, отражено наглядно на примере мужчин с ЦП и свидетельствует о системности основного заболевания, поэтому остеоденситометрия может быть использована при обследовании мужчин с ЦП.

Таким образом, ЦП у мужчин вследствие многих причин вызывает развитие остеопороза, а в дальнейшем и переломы костей. Необходимо уже на ранних этапах заболевания проводить профилактику развития остеопороза.

У мужчин, страдающих циррозом печени, имеется много противопоказаний для применения антиостеопоретических препаратов (гормоны, бисфосфонаты и др.), с другой стороны развитие остеопороза у таких больных уже наличие осложнений основного заболевания. Поэтому, необходима профилактика снижения МПКТ у таких больных на начальных этапах заболевания, в качестве медикаментозного метода с использованием альфакальцидола.

Результаты исследования выявили улучшение показателей МПКТ у больных циррозом печени, получавших альфакальцидол. Прирост костной массы в поясничных позвонках составил 2 %. Во II группе наблюдалось дальнейшее снижение МПКТ.

Следовательно, прием альфакальцидол 1,0 мкг+1 грамм кальция можно рекомендовать в качестве антиостеопоротической профилактики.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с циррозом печени обнаружены достоверно низкие показатели минеральной плотности костной ткани преимущественно в L1-L4, что является одним из ключевых факторов риска развития переломов у данной категории больных.
2. Цирроз печени у мужчин является причиной снижения МПКТ независимо от их возраста.
3. Развитие остеопороза связано с этиологией заболевания, в частности, с влиянием злоупотребления алкоголем (x^2 – 6,39; $p < 0,01$), степенью тяжести печеночно-клеточной недостаточности (класс В - x^2 – 11,245; $p < 0,01$; класс С x^2 – 5,802; $p < 0,01$) .
4. Исследование продемонстрировало снижение уровня тестостерона у мужчин, страдающих циррозом печени уже на ранних этапах развития остеопороза.
5. Обнаруженная высокая встречаемость остеопороза в группе обследованных больных диктует необходимость оценки состояния костной ткани у мужчин, страдающих циррозом печени, и может быть дополнительным критерием тяжести основного заболевания.
6. Снижение МПКТ у этих больных проходит на фоне нормального процесса костеобразования и ускоренной костной резорбции
7. Включение препарата альфакальцидол + Са в комплексную терапию цирроза печени способствует приросту костной массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мужчинам, страдающим циррозом печени, необходимо проводить остеоденситометрию не только для решения вопроса коррекции состояния костной ткани, но и в качестве маркера тяжести заболевания.

2. Для оценки состояния гормонального спектра, влияющего на состояние костной ткани у мужчин, страдающих циррозом печени, необходимо определение концентрации уровня тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови.

3. Для более полного понимания активности процесса ремоделирования костной ткани нужно оценивать уровень Ctx в сыворотке крови у мужчин, страдающих циррозом печени.

4. Целесообразно оценивать результаты по опроснику CAGE у мужчин с циррозом печени для выявления риска развития остеодистрофии, так как результаты работы указывают на повышение риска развития остеопенического синдрома у мужчин больных циррозом печени, злоупотребляющих алкоголем.

5.Целесообразно включение альфакальцидола в комплексную терапию цирроза печени с целью антиостеопоротической профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруни, А.С. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани (Обзор литературы и собственные данные)/ А.С. Авруни, Н.В. Корнилов, И.Д. Иоффе // Остеопороз и остеопатии. - 2000. - №3. - С. 6-9

2. Алексеева Л.И. и др. Руководство по остеопорозу / под общ. ред. Л.И. Беневоленской. – М., 2003. – С.524.

3. Алехнович, Л.И. Лабораторная диагностика нарушений фосфорно-кальциевого обмена в организме. Учебно-методическое пособие / Л.И.Алехнович, Э.В. Руденко, Ю.И. Степанова, В.С. Камышников. - Минск:

4. Апетов С.С., Калинченко С.Ю. Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин. Фарматека. 2013;5:43-5.

5. Барановский, Н. И. Гастроэнтерология: Справочник. – Изд. Дом. Питер, 2010. – 156 с.

6. Белая, Ж. Е. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Русский медицинский журнал.- 2009.- Т.17.- С.1614-1620. БелМАПО, 2011. – 28 с.

7. Беляева, Е.А. Остеопороз в клинической практике: от современного диагноза к рациональной терапии / Е.А. Беляева//Consilium medicum. - 2009. – Т. 11. №2.-С. 88-94.

8. Беневоленская Л.И. Остеопороз: эпидемиология, диагностика. Кальцитонин в лечении остеопороза : метод. реком. для врачей.- М., 1997. - С. 3-32.

9. Беневоленская, Л.И. Бивалос (стронция ранелат) - новое поколение препаратов в лечении остеопороза /Л.И.Беневоленская // Научно-практическая ревматология.-2007.-№1.-С.75-77.

10. Верткин, Л.А. Остеопороз в практике семейного врача: что мы умеем? /Л.А.Верткин, А.Л. Наумов А.В., Л.Ю.Моргунови др.//Справочник поликлинического врача.-2006.-Т.04.-№3

11. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция / Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. // Нефрология.-2010.-№1.-С.91-103.

12. Гависова, А.А. Остеопороз: современный взгляд на проблему / А.А. Гависова, М.А. Твердикова, О.В. Якушевская // Русский медицинский журнал.- 2012. - Т. 20. – № 21. - С. 1110-1116.

13. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп//Научно-практическая ревматология. 2014. № 6. С. 643-649.

14. Головач, И.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 (07)

15. Григорьев, П. Я. Клиническая гастроэнтерология/П. Я.Григорьев, А. В. Яковенко М., Медицинское информационное агенство.2004.С. 90-94, 184-238.

16. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Мысли, которые приходят в голову. Пер. с нем., 1996.- 140 с.

17. Дедов, И.И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: методич. пособие для врачей/ И.И.Дедов, Л.Я.Рожинская, Е.И.Марова// Москва, 1999. – 410 с.

18. Дедух, Н.В. Возможные механизмы костной резорбции при алиментарном остеопорозе (Обзор литературы) / Н.В. Дедух, Л.М. Бенгус // УкраТнський медичний альманах. - 2001. - Т. 4. - № 4. - С. 213-217.

19. Дыдыкина И.С., Цурко В.В. Остеопороз: от клинико-экономической характеристики заболевания к клинической эффективности и безопасности стронция ранелата (бивалоса) // Тер. архив. – 2008. - №5.- С. 85-91.

20. Ермакова И.П. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование // Лаборатория.-2001.-№1.-С.3-5.

21. Ершова О.Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии.- 2010. №1. –с.40-46.

22. Ершова О.Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу //Остеопороз и остеопатии.-2010.-№2.-С. 39-48.

23. Ершова О.Б., Синицына О.С., Белова К.Ю., Ганерт О.А., Романова М.А., Назарова А.В. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин (обзор литературы). Мед. совет. 2013;3:72-5.

24. Ершова О.Б., Синицына О.С., Белова К.Ю., Дегтярев А.А., Ганерт О.А., Романова М.А., Назарова А.В. Результаты анализа факторов риска и абсолютного риска переломов (FRAX) у мужчин с переломами проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатии. 2013; 1:3-6.

25. Ершова, О.Б. Активные метаболиты витамина Д: применение при остеопорозе / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.В. Назарова // Остеопороз и остеопатии.-2009.-№1.-С.27-32.

26. Зборовский, А.Б. Опыт применения стронция ранелата для лечения остеопороза у женщин с ревматоидным артритом по данным

ультразвуковой остеоденситометрии/ А.Б. Зборовский, Б.В. Заводовский, Н.В.Никитина, Н.Н.Степанова, А.В.Александров, И.А.Зборовская // Остеопороз и остеопатии.- 2008.- №2. – С.22-24.

27. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология./ В. Т. Ивашкин. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 208 с.

28. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология + CD. Национальное руководство. / В. Т.Ивашкин, Т. Л. Лапина. – М.: Гэотар-Медиа, 2008.-704 с.

29. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-е доп./Под ред. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль, 2014. 24 с.

30. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов /под ред. О.М. Лесняк.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-176с.

31. Комаров, Ф. И. Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорта. - М.:Медицинское информационное агентство, 2010. – 864 с.

32. Корж, Н.А. Профилактика остеопороза и остеопенических переломов /Н. А. Корж, Н. В. Дедух// Ортопедия, травматология и протезирование.–2010.-№3.-С. 10-12.

33. Котельников Г.П., Королюк И.П., Шехтман А.Г. // Клин. геронтология. – 2003. –Т. 9, №4. – С. 32–37.

34. Кулаков В.И. Синдром частичного прогрессирующего дефицита у мужчин: миф или реальность? В кн.: Руководство по климактерию / В.И. Кулаков, В.П. Сметник. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2001.-С. 663-678.

35. Лазебник, Л.Б. Остеартроз и остеопороз в пожилом возрасте, их сочетание и взаимовлияние на клинические проявления и

прогрессирование / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Клиническая геронтология. - 2004. -№7. - С. 55-59.

36. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010//Остеопороз и остеопатии. 2011. № 2. С. 3-6.

37. Лесняк О.М. Остеопороз у мужчин -проблема, недооцененная клинической медициной. Эффективная фармакотерапия. 2016; 17:28-32.

38. Лесняк О.М., Санникова О.Ю. Терапия нарушений метаболизма костной ткани // Русский медицинский журнал. – 2010. - Т.18, №11.- С. 735-738.

39. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX. Остеопороз и остеопатии. 2014;3:3-8.

40. Лесняк, О.М. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы /О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология.- 2010.-№5.-С.14-18.

41. Лесняк, О.М. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза / О.М. Лесняк, Л.П. Евстигнеева, А.М. Коваль и др. // Фарматека.-2008.-№3(157).-С.73-79.

42. Лесняк, О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных/ О.М. Лесняк// Эффективная фармакотерапия. – 2014. - №11.- С. 16-22.

43. Лесняк, О.М., Санникова О.Ю. Терапия нарушений метаболизма костной ткани / О.М. Лесняк, О. Ю. Санникова// Русский медицинский журнал. – 2010. - Т.18, №11.- С. 735-738.

44. Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения / Е.Л. Насонов // Consilium mtdicum. - 2001. - №9. - С. 416-420.

45. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии.-М.:Стин, 1997.

46. Насонова В. А., Фоломеева О. М. Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России // Научно-практическая ревматология.- 2001.- № 1. -С. 7–11.

47. Остеопороз в практике врача /А. Л. Верткин, А.В. Наумова, С. Р. Шакирова, Д.М. Заиченко // Современная ревматология.- 2011.-№2.- С. 64-71.

48. Остеопороз и заболевания желудочно-кишечного тракта- руководство всемирной гастроэнтерологической организации (OMGE) / K. Siminoski, M. Fried, R. Saenzet. al. //Фарматека.-2007.-№6.С.67-71.

49. Остеопороз. Диагностика и лечение/под ред. Д.В. Стоувэлла. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

50. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /под ред. О.М.Лесняк, Л.И. Беневоленской.- Клинические рекомендации- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- С. 272.

51. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленскойи О.М. Лесняк. М.: ГЕОТАР-Медиа.-2005; 171 с.

52. Пашкова И.Г., Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г Возрастные особенности минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков у взрослых мужчин. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015;1(49):111-14.

53. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. Consilium Medicum. 2014;16(4):82-7.

54. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – Киев, 2004. – С. 126.

55. Поворознюк В.В., Мусиенко А. С., Дзерович Н. И. Минеральная плотность и качество костной ткани, 10-летний риск остеопоротических переломов у украинских мужчин различного возраста//Боль. Суставы. Позвоночник. 2013. № 3 (11). С. 52-55.

56. Поворознюк, В. В. Влияние антиостеопоротических средств на качество костной ткани: обзор литературы и результаты собственных исследований / В. В. Поворознюк, Н. И. Дзерович, Д. Ханс// Боль. Суставы. Позвоночник.- 2013.- №2.- С.7-10.

57. Поворознюк, В. В. Унифицированные опросники в диагностике остеопороза / В. В. Поворознюк, Н. И. Дзерович, Д. Ханс// Боль. Суставы. Позвоночник.- 2011.- №3.- С.7-13.

58. Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Остеопороз у мужчин: актуальность проблемы. Успехи геронтологии. 2015;28(1):77-9

59. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом/под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

60. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / пер. с англ. – М.; СПб., 2000. – С. 273.

61. Ринге Й.Д. Остеопороз у мужчин. Профилактическая медицина. 2011;2:31-7.

62. Рожинская Л.Я. Концепция качества кости: влияние на параметры качества кости антирезорбтивных препаратов, результаты исследования Quest // Остеопороз и остеопатии. - 2003 - № 3. - С. 2529.

63. Романов Г.Н. Вторичный остеопороз у мужчин с заболеваниями эндокринной системы. Здравоохранение (Минск). 2010;3:61-4.

64. Руководство по остеопорозу / Под ред. д.м.н. Беневоленской Л.И. - Москва: Бином, Лаборатория знаний, 2003.- 524 с.

65. Свешников А.А., Овчинников Е.Н. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета мужчин. Гений ортопедии. 2010; 3:162-67.

66. Скрипникова, И.А. Новые подходы к диагностике остеопороза и связанных с ним переломов/ И.А. Скрипникова// Профилактическая медицина. – 2009. -№6. –С.34-38.

67. Сытый В.П. Остеопороз: практическое пособие для врачей. – Мн., 2004. – С. 96.

68. Торопцова Н.В. Остеопороз у мужчин: взгляд на проблему. РМЖ. 2009;17(3):182-85.

69. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты: приверженность терапии – залог успешного лечения остеопороза // Современная ревматология. -2008.- №1. – С. 78-81.

70. Торопцова Н.В., Короткова Т.А. Стронция ранелат в лечении остеопороза: доказательства эффективности // Научно-практическая ревматология. – 2010.- №5. –С. 19-23.

71. Торопцова, Н. В. Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения / Н. В. Торопцова // Современная ревматология.- 2009.-№3.- С. 68-72.

72. Торопцова, Н.В. Проблема остеопороза в современном мире / Н.В. Торопцова, Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская // Русский медицинский журнал.- 2005. -Т13, №24(248).- С. 1582-1585.

73. Торопцова, Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современном мире / Н.В. Торопцова, Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская // Русский медицинский журнал.- 2005. -Т13, №24(248).- С. 1582-1585.

74. Трифонова, Е. Б. Роль минеральных компонентов костной ткани в регуляции ее минеральной плотности /Е. Б. Трифонова // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2012. - №1-2. – С. 114-120.

75. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Эпидемиология остеопороза и остеопении. Тверской мед. журн. 2015;1:63-73.

76. Франки Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем. -М.:Медицина,1995.-300с.

77. Храмцова С.Н., Щеплягина Л.А. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Российский педиатрический журнал. -2007. -№1. –С.28-29.

78. Цейтлин О.Я., Вербовой А.Ф. Распространенность переломов проксимального отдела бедренной кости в группе повышенного риска в г. Чапаевске. Остеопороз и остеопатии. 2001;2:7.

79. Циммерман, Я.С.Клиническая гастроэнтерология.- М.:Гэотар-Медиа, 2009.-416с.

80. Чернова Т.О., Игнатков В.Я. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 71–77.

81. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза.- М.: МИА,2002.-368с.

82. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон / Г.Я. Шварц. - М.: Анахарсис, 2005.-С. 152.

83. Шварц, Г.Я. Фармакотерапия остеопороза / Г.Я. Шварц. - М.: Мед.информ. агентство, 2002. - С. 368

84. Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Мурадянц А.А., Шеменкова В.С. Остеопороз у мужчин: подходы к терапии с современных позиций. Фарматека. 2013;5:28-31.

85. Шостак, Н.А. Клинические варианты остеоартроза – подходы к терапии / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко // Русский медицинский журнал.-2011. - Т 19, № 2.-С.93-98.

86. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescriptiome to fractures in men -a national analysis of prescription history and fracture risk. Osteoporos Int 2009;20:585-97.

87. Akiyama T. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL / T. Akiyama, C.R. Dass, Y. Shinoda et al. // Biochem Biophys Res Commun. - 2010. Jan 1; 391(1): 789-94.

88. Albagha O.M. Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone / O.M Albagha // J. Med. Genet. - 2005; 42: 240-246.

89. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Ann Intern Med 2000;133:951–63.

90. Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (134) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis// New Eng J Med.- 2001.-Vol. 344.-P. 1434-1441.

91. Bagur A., Mautalen C., Findor J., Sorda J. et al. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis//Calcif. Tissue Int.- 1998.-№63.- P.385-390.

92. Baran D.T. Thyroid hormones and bone mass (egitorial) / D.T.Baran, L.E. Braverman//J. Clin.Endocrinol.Metab. - 1991. - Vol. 72.-P. 1182-1183.

93. Baran D.T., Teitelbaum S.L., Bergfeld M.A. Effects of alcohol ingestion on bone and mineral metabolism in rats// Am. J.Physiol.- 1980.- №238.-P.507-510.

94. Becker U., Andersen J., Poulsen H.S. Variotion in hepatic estrogen receptor concentrations in patients with liver disease. A multivariate analysis//Scand. J. Gastroenterol.-1992.-№ 27.-P. 355.

95. Bikle D.D. Rheum B. Role of vitamin D, its metabolites, and analogs in the management of osteoporosis//Dis.Clin.North.Am.- 1994.-№20(3).-P.759.

96. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. J Clin Endocnnol Metab 1999;84:3431–4.

97. Binkley, N. Osteoporosis in men / N. Binkley // Arq Bras Endocrinol Metabol. - 2006. Aug 1; 50 (4): 764-74.

98. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // N Engl J Med.- 2007. – Vol.356.-P. 1809–22.

99. Bonkovsky H.L., Hawkins M., Steinberg K., Hersh T. et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease//Hepatology.- (1990).-№ 12.-P. 273-280.

100. Bruyere O., Delferriere D., Roux C., et al. Effects of strontium ranelat on spinal osteoarthritis progression. // Ann. Rheum. Dis. -2008.-Vol. 67.-P. 335-339.

101. Cawthon P.M. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study / P.M. Cawthon, K.E. Ensrud, G.A. Laughlin et al. // J Clin Endocrinol Metab. -2009. Oct; 94(10): 3806-15.

102. Chappard D., Plantard B., Fraisse H., Palle S. et al. Bone changes in alcoholic cirrhosis of the liver. A histomorphometric study// Pathol. Res. Pract.- 1989.-№18.-P.480-485.

103. Chappard D., Plantard B., Petitjean M., Alexandre C. et al. Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light and scanning electron microscopy study// J. Stud. Alcohol.- 1991.-№52.-P. 269274.

104. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(47)

105. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(47)

106. Chesnut III C., Skag A., Christiansen C., et al. Effect of oral Ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis// J Bone Miner Res.- 2004.-Vol.19.-P.1241–1249.

107. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2013.

108. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. // Hepatology. 2007. V.46. P. 1271-1278

109. Compston J.E. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease//Gut.- 1986.-№ 27(9).- P. 1073-1090.

110. Cooper C, Melton LJ 3d. Epidemiology of Osteoporosis. Trends Endocrinol Metab 1992;3;224–9.

111. Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J., Hegarty J.E. Bone density, Vitamin D status and disordered bone remodeling-in-end- stage chronic liver disease//Calcif Tissue Int.-1999.-№64 (4).- P.295-300.

112. Czerwinski E., Kanis J.A., Trybulec B. et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland//Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 8. P. 1363-1367.

113. D'Amelio, P. Teriparatide increases the maturation of circulating osteoblastprecursors // P. D'Amelio, C. Tamone, F. Sassi et al. // Osteoporos Int. – 2012. -Vol. 23(4). – P. 1245-1253.

114. Delmas P.D. Underdiagnosis of VFs is a Worldwide Problem: the IMPACT Study // J. Bone. Miner. Res. – 2005. – Vol. 20, N 4. – P.557–563; Epub.: 2004, Dec 6.

115. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P.,et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // Osteoporosis Int. – 2000. -№11(suppl.6). –P. 2-17.

116. Diamond T., Stiel D., Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors?// Ann. Intern. Med.-1989.-№110.-P.430-436.

117. Diamond T.H., Stiel D., Lunzer M., McDowall D. et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease// Gastroenterology.- 1989.-№ 96.-P.213-221.

118. Diamond T. et al., 1990; Chen C.C. et al., 1996

119. Dickey W., McMillan S.A., Callender M.E. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis// J. Clin. Gastroenterol.-1997.-№25.-P. 328-329.

120. Eastell R., Dickson E.R., Hodgson S.F., Wiesner R.H. et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis// Hepatology.- 1991.-№14.-P. 296-300.

121. Ebeling P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men//N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 14. P. 1474-1482.

122. Enders D.B. Biochemical markers of bone metabolism//In J.of Clin.Ligand Assay/-1998.-Vol.21(№2).-P.89-170.

123. Finkelstein JS, Klibanski A. Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal Dl, Segre GV, etal. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:776–83.

124. Gallego-Rojo F. J., Gonzalez-Calvin J.L., Munoz-Torres M., Mundi J.L. et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis//Hepatology.-1998.- №28.-P.695-699.

125. Garner P Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // Osteoporosis Int. -2000. -№11 (suppl.6). – P.55-65.

126. Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:18-20.

127. Girasolo G.,Passeri G., Jilka R.L.,Manologas S.R. Interleukin-11: a new cytokine for osteoklast development//J.Clin.Invest.-1994.-Vol. 93.-P.1561-1524.

128. Gonzalez-Calvin J.L., Mundi J.L., Casado- Caballero F.J. Serum osteoprotegerin and its ligand rankl in women with viral cirrhosis: relationship with bone mass and bone metabolism//GUT.- 2008. №57.-A 389.

129. Greendale GA, Edelstein S, Barrett–Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. J Bone Miner Res 1997;12:1833–43.

130. Grob, G.N. From aging to pathology: the case of osteoporosis / G.N. Grob // J Hist Med Allied Sci. - 2011. - Vol. 66(1). - P. 1-39.

131. Guanabens N., Pares A., Marinoso L., Brancos M.A. et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis// Am. J. Gastroenterol.- 1990.-№85.-P.1356-1362.

Hans D., Goertzen A. L., Krieg M. A., Leslie W.D. One microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study//J. Bone Mineral Res. 2011. № 26 (11). P. 2762-2769.

132. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies // CurrMed Res Opin. – 2008. – Vol. 24(1). -P. 237–45.

133. Hay J.E. et al. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis / J.E.Hay, K.D.Lindor, R.H. Wiesner et al. // Hepatology. - 1991. - №14.-P. 257-261.

134. Heaney R.P. The bone-remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change.// J. Bone Miner Res.-1994.-№9.-P.1515-1523.

135. Herve S., Savoye G., Riachi G. et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. - Vol. 13. - P. 495 - 500.

136. Johnell O., Kanis J.A. // J. Osteoporosis Intern. – 2006. – N 17. – P.1726–1733.

137. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures//Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1726-1733.

138. Kanis J., Johnell O., Gullberg B. et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study//Osteoporos. Int. 1999. Vol. 9. № 1. P. 45-54.

139. Kanis J.A. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: Technical Report. – Sheffield, 2007. –288 p.

140. Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P. et. al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis//Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 11. P. 2789-2798.

141. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, et al. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. Age and Ageing 2010;39:203-9.

142. Kawaguchi H. Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of bone marrow factors that stimulate prostaglandin production in cultured mouse calvariae / H.Kawaguchi // J. Clin. Invest. - 1995; 96: 539-548.

143. Khosla S., Amin S., Orwoll E. Osteoporosis in men//Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. № 4. P. 441-464.

Klerk G, Hegeman JH, Bronkhorst P, et al. The (a)-Symptomatic Vertebral Fracture: A Frequently Discovered Entity with Clinical Relevance in Fracture Patients Screened on Osteoporosis. Geriatr Orthop Surg Rehabil 2012;3:74-8.

144. Lancey D.L., Timms E.,Tan H.L. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulated osteoclast differentiation and activation// Cell.-1998.-Vol.93.-P.165-176.

145. Laval-Jeantet A.M., Roger B., Boysse S.D. et al // J. Bone Miner. Research. – 2005. – P. 557–563.

146. Lean J.M. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation / J.M.Lean, C.J.Jagger, B. Kirstein et al. // Endocrinology. - 2005; 146: 728-735.

147. Lenchik L., Rogers L.F., Delmas P.D. et al //Amer. J. Roentgenol. – 2004. – N183. – P.949–958.

148. Looker A.C. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future direction/ A.C.Looker, D.C.Bauer,C.H.Chesnut et al.//Osteoporosis Int.-2000.-Vol.11,№6.-P.467-480.

149. Lyles K.W., Colon-Emeric K.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture // N Engl J Med. - 2007. –Vol. 357. –P. 1799–1809.

150. Mahmoudi A, Sellier N, Reboul-Marty J, Chalès G, Lalatonne Y, Bourcier V, Grando V, Barget N, Beaugrand M, Trinchet JC, Ganne-Carrié N. Bone mineral density assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with viral or alcoholic compensated cirrhosis. A prospective study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Nov;35(11):731-7.

151. Manolagos S.C. Bith and death of bone cells: basic regulatorymechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis//Endocrin.Rev.-2000.-Vol. 21.-P.115-137.

152. Masaki K., Shiomi S., Kuroki T., Tanaka T. et al. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver//J. Gastro enterol. - 1998.-№33.- P.236-240.

153. McCaughan G.W., Feller R.B.Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management//Dig. Dis.- 1994.- №12. —P.223-231.

154. McDonald J.A., Dunstan C.R., Dilworth P., Sherbon K. et al. Bone loss after liver transplantation // Hepatology. - 1991.- №14.-P. 613619.

155. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmim H, Holmberg AH, Lorentzon M, Odén A, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. J Bone Miner Res 2008;23:1552e60 DOI: 10.1359/jbmr.080518

156. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3656e66
DOI: 10.1210/jcem.87.8.8782

157. Muller-Ladner U., Gay R.E., Gay S. Molecular biology of cartilage and bone destruction. // Curr. Opin. Rheumatol. 1998. - Vol.10. - P.212-219.

158. Mundy G.R. The future in osteoporosis // Osteoporosis Int. - 2000 - Vol. 11 (Suppl. 20). - P. 46.

159. Mundy G.R., Boyce B.F., Yoneda T., et al. Cytokines and bone remodeling. // Osteoporosis. Ed. R.Marcus, D.Feldman, J. Kelsey. Academic Press. San Diego, New York, Boston, 1995. -P. 302-317.

160. Nakashima, K. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation / K. Nakashima // Cell. - 2002; 108: 17-29.

161. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. – Jama, 2000. - №287. – 785 – 795

162. Nyquist F., Ljunghall S., Berglund M., Obrant K. Biochemical markers of bone metabolism after short and long time ethanol withdrawal in alcoholics// Bone.- 1996.-№ 19.-P.51-54.

163. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. – Copyright ISCD, October 2007; Supersedes all prior “Official Positions” publications.

164. Ormarsdottir S. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease / S.Ormarsdottir, O. Ljunggren, H. Mallmin et al. // J. Hepatol.- 1999. - №31,- P. 84-90.

165. Orwoll ES. Osteoporosis in men. Endocnnol Metab Clin North Am 1998;27:349–67.

166. Pappa H.M. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease / H.M. Pappa, C.M. Gordon, T.M. Saslowsky et al. // Pediatrics. - 2006. - № 118. - P. 1950 -1961.

167. Pereira S.P., Bray G.P., Pitt P.I., Li F.M. et al. Noninvasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis//Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.- 1999.-№ 11.-P.323-328.

168. Pfeilschifter,J. Osteoporosis – current diagnostics and therapy / J. Pfeilschifter // Med Klin (Munich). – 2009. - Vol. 104 (8). – P.632-641.

169. Pignata S., Daniele B., Galati M.G., Esposito G. et al. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.- 1997.- №9.-P. 283-286.

170. Polymeris, A. Secondary osteoporosis - an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms / A. Polymeris, K. Michalakis, V. Sarantopoulou //Endocr Regul. - 2013. - Vol. 47(3). - P. 137-148.

171. Poor G., Atkinson E. J., O'Fallon W.M., Melton J. L. Determinants of reduced survival following hip fractures in men//Clin. Orthop. 1995. Vol. 319. P. 260-265.

172. Raisz, L.G. Clinical practice. Screening for osteoporosis / L.G. Raisz // N. Engl. J. Med. - 2005; 353: 164-171.

173. Reginster J.Y, Deroisy R., Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis// Drugs Today 2003; 39.-P. 89-101.

174. Resch H. Osteoporosis in the man / H.Resch, E.Gollob, S.Kudlacek et al. // Wien Med Wochenschr. - 2001; 151 (18-20): 457-63.

175. Resch H., Pietschmann P., Krexner E., Woloszczuk W. et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis// Scand. J. Gastroenterol.- 1990.-№ 25.-P.412-416.

176. Riggs B.I., Melton L.J.III. The worldwide problem of osteoporosis: insight affird by epidemiology. // Bone 1995. — Vol. 17. — P.505-511.

177. Riggs B.L. Exercise, hypogonadism and osteopenia / B.L.Riggs, R.Eastell // JAMA. - 1986. - Vol. 256. - N3. - P. 392-393.

178. Riggs B.L. Osteoporosis. In: Wyngaarden J.B.Jk Smith L.H. eds. Cecil textbook of Medicine Philadelphia, WB.Saunders, 1988. - 1510p.

179. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 2002; 23 (3). –P. 279-302.

180. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3d. A unitary model for involutional Osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II Osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998;13:763–73.

181. Ringe J. D. Osteoporosis in men//Medicographia. 2010. № 32. P. 71-78.

182. Rocchietti March M. Male osteoporosis / M.Rocchietti March, D.Pisani, G.Aliberti // Minerva Endocrinol. - 2009. - Dec; 34(4): 325-32.

183. Rouillard S. Hepatic Osteodystrophy / S.Rouillard, N.E. Lane // Hepatology. -2001. - Vol.33. -№1. -P.301-307.

184. Saarelainen J., Rikkonen T., Honkanen R. et al.// J. Clin. Densitom. – 2007. – Vol. 10, N3. – P. 312–318.

185. Sandhu, S.K. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis / S.K. Sandhu, G. Hampson // J Clin Pathol. - 2011. - Vol. 64(12). -P. 1042-1050.

186. Santos LA, Lima TB, Augusti L, Franzoni Lde C, Yamashiro Fda S, Bolfi F, Nunes Vdos S, Dorna Mde S, de Oliveira CV, Caramori CA, Silva GF, Romeiro FG. Handgrip strength as a predictor of bone mineral density in outpatients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;31(1):229-34.

187. Shulman L.P. Androgens and menopause / L.P. Shulman // Minerva Ginecol. - 2009. - Dec; 61(6): 491-7.

188. Schulte C. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease is less than expected: a follow-up study / C.Schulte, A.U. Dignass, K. Mann et al. // Scand. J. Gastroenterol. - 1999. - № 34. - P. 696-702.

189. Schwartz A.V., Kelsey J.L., Maggi S. et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging//Osteoporos. Int. 1999. Vol. 9. № 3. P. 242-253.

190. Seeman E. Osteoporosis in men. Osteoporos hit 1999;(9 suopl 2): S97–S110

191. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis// Osteoporosis Int.- 2003; 14: S2-S8.

192. Seibel M.J. Molecular markers of bone turnover: biochemical,technical and analytical aspects.//Osteoporosis Int.,2000;11:18-29 and 45-54.

193. Sherrard D.J. Renal osteodystrophy and aging / D.J. Sherrard // Semin Nephrol. - 2009. - Nov; 29 (6): 636-42.

194. Shiomi S., Kuroki T., Masaki K., Takeda T. et al. Osteopenia in primary biliary cirrhosis and cirrhosis of the liver in women, evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry// J. Gastroenterol.- 1994.-№29.- P.605-609.

195. Shulman L.P. Androgens and menopause / L.P. Shulman // Minerva Ginecol. - 2009. - Dec; 61(6): 491-7.

196. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Feb;30(2):244-51.

197. Springer J.E. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis / J.E. Springer, D.E.Cole, L.A.Rubin et al. //Gastroenterology.-2000.-№ 118.-P. 145-151.

198. Stellon A.J., Davies A., Compston J., Williams R. Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease//Q. J. Med.-1985.-№ 57.-P.783- 790.

199. Tsuneoka K., Tameda Y., Takase K., Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis// J. Gastroenterol.- 1996.-№31.-P.669-678.

200. Van Pottelbergh I. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons / I.Van Pottelbergh, S.Goemaere, H. Zmierczak et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004; 89: 4949-4953.

201. Varkonyi A. Coeliac disease: always something to discover / A.Varkonyi, M.Boda, E.Endreffy et al. // Scand J Gastroenterol Suppl. - 1998; 228: 122-129.

202. Wang F.S. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats / F.S. Wang // Endocrinology. - 2004; 145: 2148-2156.

203. World Health Organization: Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO Scientific group. –WHO Technical Report Series. – N 921. – Geneva: WHO, 2003.