

## ОСТЕОПОРОЗ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

*О.О. Абрагамович, М.О. Абрагамович, Р.О. Яковлева, В.В. Чемес, Л.В. Циганик*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

*Кафедра внутрішніх хвороб №1 (зав. - проф. О.О. Абрагамович)*

### Реферат

**Мета праці** - наявність у пацієнтів остеопорозу поєданого із атеросклерозом у хворих на цироз печінки призводять до зниження якості життя пацієнтів, погіршують клінічний перебіг, ускладнюють лікування та знижують його ефективність. У цій праці розглянуто спільні механізми патогенезу остеопорозу поєданого із атеросклерозом у хворих на цироз печінки та наведено методи ранньої діагностики цих захворювань.

**Матеріал і методи.** У праці проаналізовано джерела літератури, які торкаються проблем патогенезу, клінічного перебігу і методів лікування остеопорозу та атеросклерозу у хворих на цироз печінки. Також розглянуто клінічний випадок, який ілюструє синтропічне залучення остеопорозу та атеросклерозу у патологічний процес.

**Результати й обговорення.** Значна поширеність хронічних захворювань печінки, численні ускладнення та висока смертність підтверджують актуальність та важливість дослідження проблем цирозу печінки. Велика кількість хронічних захворювань печінки супроводжується значними порушеннями мінерального обміну, системи кальцій-регулюючих гормонів, що створює умови для формування остеопенічного синдрому та остеопорозу. Патогенез виникнення остеопорозу у хворих на цироз печінки до кінця не вивчено. Велике значення має етіологічний чинник, що викликає хронічне захворювання печінки. Так, у випадку зловживання алкоголем зростає концентрація паратиреоїдного гормону, спостерігається гіпокальціємія та зниження рівня остеокальцину. Вірусні гепатити викликають дисбаланс процесів кісткового ремоделювання. Важливим чинником вияву остеопорозу є вторинний гіперпаратироз у хворих на цироз печінки. Викликає зацікавлення вивчення взаємозв'язку остеопорозу та атеросклерозу у хворих на цироз печінки. На сьогодні доведено взаємозв'язок між кальцифікацією судин та зниженням щільності кісткової тканини та доведено роль моноцитів та цитокінів у розвитку остеопорозу та атеросклерозу. Навіть на генетичному рівні ці захворювання мають спільні механізми виникнення: алель e4 аполіпропротеїну Е, який є фактором ризику виникнення ІХС та зниження кісткової маси. Також доведено, що рівень холестерину та ЛПВЩ корелює із показниками мінеральної щільності кісткової тканини.

**Висновок.** Враховуючи спільні етіологічні та патогенетичні механізми виникнення остеопорозу та атеросклерозу у хворих на цироз печінки лікування цих захворювань вимагає комплексного підходу. Ця проблема потребує подальшого вивчення та великої кількості досліджень, тому що на сьогодні не було досягнуто бажаних результатів лікування цих патологій.

**Ключові слова:** цироз печінки, остеопороз, атеросклероз, мінеральна щільність кісток, ремоделювання кісток

### Abstract

OSTEOPOROSIS COMBINED WITH ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS: CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES, PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW OF THE LITERATURE AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

*O.O. ABRAHAMOVYCH, M.O. ABRAHAMOVYCH, R.O. YAKOVLEVA, V.V. CEMES, L.V. TSIHANYK*

*The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv*

**Aim.** Osteoporosis combined with atherosclerosis in patients with liver cirrhosis reduces patients' quality of life, worsens their clinical course, complicates treatment, and reduces its effectiveness. This paper examines common pathogenetic mechanisms of osteoporosis combined with atherosclerosis in patients with liver cirrhosis and points to methods of early diagnosis of these diseases.

**Methods.** The literature related to the pathogenesis, clinical course, and treatment of osteoporosis and atherosclerosis in patients with cirrhosis was reviewed. In addition, a clinical case is presented.

**Results.** Chronic liver disease has a high prevalence, many complications, and a high mortality, which underline the importance of research into liver cirrhosis. A large number of chronic liver diseases is accompanied by significant disturbances of mineral metabolism and calcium-regulating hormones, which in turn create the conditions for the development of osteopenic syndrome and osteoporosis. Although the pathogenesis of osteoporosis in patients with liver cirrhosis has not been studied, the etiologic factor causing the chronic liver disease is very important. Thus, in the case of alcohol abuse, the concentration of parathyroid hormone increases, and there is hypocalcemia, as well as a reduction in osteocalcin. Viral hepatitis causes an imbalance of bone tissue remodeling. An important factor in the emergence of osteoporosis is secondary hyperparathyroidism in patients with liver cirrhosis. There is great interest in the relationship between osteoporosis and atherosclerosis in patients with liver cirrhosis. Today, the relationship between vascular calcification and reduced bone density has been proven, as has the role of monocytes and cytokines in the development of osteoporosis and atherosclerosis. These diseases even share common genetic

*mechanisms of occurrence: e4 allele of apolipoprotein E, which is a risk factor for coronary heart disease and a decrease in bone tissue mass. It has also been proven that cholesterol and HDL are correlated with indicators of bone tissue mineral strength.*

**Conclusions.** *Considering the common etiologic and pathogenetic mechanisms of osteoporosis and atherosclerosis in patients with liver cirrhosis, the treatment of these diseases requires an integrated approach. Unfortunately, the desired treatment results of these diseases have not yet been achieved, and this issue requires further study.*

**Keywords:** *cirrhosis, osteoporosis, atherosclerosis, bone mineral density, bone remodeling*

Впродовж останніх років зростає актуальність проблеми остеопорозу (ОП), як складного медично-соціального явища, якому вже надають статусу "мовчазної епідемії" нашого століття. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що у світі немає жодної нації або країни, яка була б вільною від остеопорозу [6].

Остеопороз - це системне захворювання скелета, що характеризується порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини, зниженням міцності кісток та зростанням ризику переломів [6, 42]. Остеопороз входить до групи "неминучих супровідників старіння". Цей термін був запропонований Національною академією наук США у 1997 р. До вказаної групи захворювань, окрім ОП, належать: цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, стареча деменція, рак та деякі інші хвороби [49].

Внаслідок швидкого зростання частки геріатричних хвороб у загальній структурі захворюваності, яке відбулося впродовж останніх двох-трьох десятиріч, перед суспільством та, зокрема, медичною спільнотою постають складні завдання щодо медичного забезпечення та соціальної підтримки цієї когорти пацієнтів [32].

Медично-соціальне значення ОП, який справедливо називають "тихим злодієм" за його властивість непомітно "обкрадати" кісткову тканину [29], асоційоване із ускладненням цього захворювання - нетравматичними переломами, що значно знижують якість життя хворих, стають причиною виходу на інвалідність та передчасної смерті пацієнтів [34]. У світі щороку трапляється близько 1,6 мільйона переломів стегнової кістки, спричинених ОП, тобто такий перелом стається кожні 20 секунд [6, 43]. Приблизно у кожній третій особі жіночої статі віком понад 65 років трапляється щонайменше один перелом кісток

[43]. Смертність серед жінок віком понад 50 років із остеопорозним переломом шийки стегна сягає 2,8% [43, 48] і відповідає показникам летальності у хворих зі злоякісними новоутвореннями грудної залози [43]. Експерти ВООЗ вважають, що серед головних медично-соціальних проблем сьогодення ОП посідає третє місце, після захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету [48].

До чинників ризику виявів ОП належать: вік, дефіцит кальцію та вітаміну D3, вплив лікарських засобів (гормонів щитоподібної залози, глюкокортикоїдів, метотрексату, препаратів літїю), генетичні чинники (поліморфізм рецепторів до вітаміну D, генів інтерлейкіну та остеопротегерину, мутація генів колагену I типу, склеростину), надмірне вживання алкоголю та інші [6, 28].

Основним механізмом виникнення ОП є порушення процесу ремоделювання кістки. Ремодювання кістки - складний метаболічний процес, основною функцією якого є постійне оновлення кісткових структур, їх адаптація до впливу механічних навантажень, а також забезпечення оптимального балансу кальцію та фосфору [5].

Найчастішим виявом порушення ремоделювання кістки у хворих із ОП є зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що зумовлює високий ризик виникнення переломів [28].

ОП може мати безсимптомний перебіг аж до моменту перелому, хоча зміни у кістковій тканині виникають за декілька десятиріч до 65-річного віку [20]. Пацієнти звертаються до лікаря на пізніх стадіях хвороби, переважно після переломів кісток (шийки стегнової кістки, дистального епіметафізу променевої кістки, проксимального епіметафізу плечової кістки, хребців, ребер). Часто хворі не надають належного значення больовим відчуттям у різних частинах скелета, які часто найбільш виражені у грудному та поперековому відділах хребта. Інколи пацієнти скаржаться на зниження працездатності внаслідок швидкої втомлюваності [14].

Клінічним обстеженням у пацієнтів виявляють грудний кіфоз, вкорочення і стиснення тулуба, розміщення ребер на гребенях клубових кісток, низький тонус м'язів. Рентгенологічний метод обстеження залишається найбільш доступним і широко використовується у клінічній практиці, однак чутливість цього методу недостатньо висока: рентгенологічні ознаки ураження кісток

визначаються у випадку втрати 25,0-30,0% кісткової маси, тобто на пізніх стадіях ОП, коли вже можуть траплятися переломи [13, 14]. Проте, рентгенологічне дослідження дозволяє провести диференційну діагностику ОП із іншими патологічними станами, які призводять до зменшення вмісту мінеральних речовин у кістковій тканині, а також виявляти ускладнення ОП, зокрема переломи [13]. У сучасній клінічній практиці застосовують методи кісткової денситометрії, які у поєднанні із клінічно-анамнестичним обстеженням вважаються стандартом діагностики ОП та оцінювання ризику переломів [14]. Однак, остеоденситометрія не замінює класичного рентгенологічного дослідження: у процесі комплексного обстеження пацієнта із ОП вказані методи успішно доповнюють один одного [13].

Очевидно, що не всі переломи кісток є наслідком ОП. У процесі диференційної діагностики потрібно мати на увазі патологічні переломи, що супроводжують злоякісні пухлини кісток та метастазування у кісткову тканину, хворобу Педжета, фіброзні дисплазії, множинні мієломи та ін. Деформації хребта, спричинені ОП, слід відрізнити від деформацій, спричинених іншими захворюваннями - остеоартрозом, сколіозом, хворобою Шейєрманна-Мау та ін. [37].

Згідно сучасної класифікації, розрізняють первинний і вторинний ОП. Первинний, або системний, ОП виникає як самостійний патологічний процес у кістковій тканині, не спричинений хворобами інших органів та систем; системний ОП діагностується у 85,0-90,0% усіх випадків [9, 42].

Основними причинами виникнення первинного ОП є дисбаланс статевих гормонів у похилому віці, зниження ферментної активності, недостатнє надходження кальцію та інших мікроелементів із їжею [40, 42].

Вторинний ОП, або вторинні остеодистрофії, розглядають як мультидисциплінарну проблему, оскільки цей вид ОП асоційований із хворобами інших органів і систем та/або їх тривалим лікуванням [9, 40]. Розрізняють наступні вторинні остеодистрофії: ендокринні, шлунково-кишкові, гематологічні, автоімунно-ревматологічні, ренальні, медикаментні [40].

Ендокринні остеодистрофії виникають у хворих із цукровим діабетом, тиротоксикозом, гі-

перпаратироїдизмом, синдромом Кушинга [40]. У хворих на целиацію, панкреатит, запальні хвороби кишок, цироз печінки, хронічні гепатити спостерігаються гастроінтестинальні остеодистрофії [9, 38]. До гематологічних остеодистрофій належать мієломні, таласемічні, лейкомічні тощо [27, 40]. Вторинний ОП, поєднаний із системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом, анкілозійним спондилітом, належить до групи автоімунно-ревматологічних кісткових дистрофій [27]. У випадку амілоїдозу нирок, синдрому Фанконі, хронічної ниркової недостатності виникають вторинні ренальні остеодистрофії [40]. До групи медикаментних кісткових дистрофій належать глюкокортикоїд-індуковані, літєві, барбітуратні тощо [38, 40].

Результати найновіших світових досліджень підтверджують існування взаємозв'язку між патологічними змінами кісткової тканини та хворобами інших систем організму, який важко пояснити лише неспецифічними віковими чинниками: ймовірно, ці патологічні стани мають спільну патогенетичну основу [21, 28, 32].

Ще у 1939 р. французькими вченими вперше був описаний клінічний випадок неалкогольного цирозу печінки (ЦП) у 69-річної пацієнтки, який супроводжувався ОП, ускладненим компресійними переломами хребта [30]. Впродовж наступних десятиріч були описані різноманітні порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів із хворобами печінки, які отримали назву "гепатогенної остеодистрофії". Вказані зміни діагностуються у 40,0-75,0% хворих із хронічними захворюваннями печінки [19, 32].

Найбільш інтенсивні втрати кісткової маси спостерігають у випадку автоімунного ЦП та первинного біліарного ЦП [16, 32]. Значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів із первинним біліарним ЦП трапляється у 4 рази частіше, ніж у хворих контрольної групи [32]. Остеопороз діагностують у 53,0% хворих із вірусним ЦП [17]. У пацієнтів із алкогольним ЦП остеопенію різного ступеню та ОП виявляють у 58,0% випадків [15].

Патогенез ОП, поєданого із хронічними захворюваннями печінки, остаточно не з'ясовано [19]. Відомо, що у печінці синтезуються численні фактори росту, деякі із них (інсуліноподібний фак-



тор росту-1, трансформівний фактор росту) пошкоджують остеобласти [19]. У процесі дослідження *in vitro* було виявлено, що білірубін інгібує проліферацію остеобластів [41].

Патологічні механізми виникнення ОП у хворих на ЦП залежать також від етіологічного чинника, що спричинив появу хронічного захворювання печінки [2, 38]. У випадку хронічного зловживання алкоголем зростає концентрація паратироїдного гормону у сироватці крові, спостерігається постійна гіпокальціємія та зниження концентрації остеокальцину, рівень якого характеризує процеси формування кісткової тканини [23]. Віруси гепатитів В і С викликають дисбаланс процесів кісткового ремоделювання: у випадку низької активності вірусних гепатитів значно підвищується резорбція кістки, а у хворих із високою активністю запального процесу - пригнічуються процеси кісткоутворення; тоді інтенсивність вже згаданих процесів майже не залежить від виду вірусу [2, 38].

Одним із важливих чинників появи ОП у пацієнтів із хронічними хворобами печінки є виникнення вторинного гіперпаратирозу: у хворих із ЦП спостерігають високий рівень паратироїдного гормону, навіть коли рівень кальцію сироватки крові у межах норми та проводиться вітамін D3-замісне лікування [32].

Вагомим успіхом у вирішенні проблеми ОП є результати найновіших світових досліджень, які підтверджують існування спільної патогенетичної основи ОП та деяких хвороб інших систем організму [21, 28, 32], що відкриває нові можливості його діагностики та лікування.

Впродовж останніх двох десятиріч особливого значення надається вивченню взаємозв'язку між ОП та серцево-судинними хворобами, зокрема, атеросклерозом (АС). Патогенетична спільність між кальцифікацією судин та зниженням щільності кісткової тканини не викликає сумнівів [26, 33]. Згідно сучасних уявлень про порушення кальцієвого гомеостазу, вже зазначені патологічні стани належать до кальційдефіцитних [12]. У пацієнтів із кальційдефіцитними станами виникає парадоксальна ситуація: у позаклітинному середовищі організму вміст іонів кальцію знижується, а всередині клітин - зростає, що зумовлено порушенням активності трансмембранних кальцієвих каналів [12, 18]. Вказа-

ний дисбаланс призводить до кальцифікації судин та клапанів серця, порушення кісткового метаболізму та інших патофізіологічних наслідків [18].

Спорідненість патогенезу ОП та АС розглядається не тільки стосовно процесу кальцифікації: доведено існування більш тісного біологічного зв'язку між цими двома захворюваннями [1, 33]. Сучасна концепція спільного механізму виникнення ОП та АС передбачає патогенетичний зв'язок із моноцитами. У випадку АС моноцити у судинній стінці диференціюються у макрофагоподібні клітини, а моноцити кісткової тканини беруть участь у патогенезі ОП як клітини-попередники остеокластів, які здійснюють резорбцію кістки [28]. Доведено роль цитокінів у виникненні ОП та АС: гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  провокує резорбцію кісткової тканини та атеросклерозне ураження судин [18, 28]. ОП та АС мають спільні біомеханізми виникнення і на генетичному рівні: алель e4 аполіпопротеїну Е належить до чинників ризику ішемічної хвороби серця, стенозу аорти, асоційованого із кальцифікацією, та зниження кісткової маси і переломів стегна [21].

Обстеження великої кількості пацієнтів із ОП, поєднаним із АС, дозволили виявити певну конгруентність між показниками ліпідного обміну та мінеральної щільності кісток: рівень холестерину та ліпопротеїдів високої щільності корелює із показниками мінеральної щільності кісткової тканини [6].

В осіб із низькою мінеральною щільністю кісток часто спостерігається гіперліпідемія, АС коронарних судин у цих пацієнтів має важчий перебіг, зростає частота виникнення інфаркту міокарда, інсульту та підвищується ризик смерті внаслідок серцево-судинних подій [18]. В осіб жіночої статі, що хворіють на ОП, ризик появи серцево-судинних захворювань достовірно вищий у порівнянні з жінками, що мають нормальні показники мінеральної щільності кісткової тканини [6, 18]. Тривале підвищення вмісту ліпідів у плазмі крові може сприяти ОП внаслідок зростання кісткової резорбції через збільшення життєздатності остеокластів, причиною якого є гіперліпідемія [31].

#### **Опис клінічного випадку**

Хвора Д.К.Г., 1942 р.н., пенсіонерка, звернулася

у гастроентерологічне відділення зі скаргами на сухість губ та сухість у роті, збільшення живота у розмірах, болі у правому підребер'ї, епігастрії, охриплість голосу вранці та ввечері, набряки на ногах, які збільшуються ввечері, болі у кістках, які мігрують, швидко втомлюваність.

Вважає себе хворою від 2006 р., коли було діагностовано "С" вірусний гепатит, виникнення якого хвора пояснює перенесеними операціями: у 1974 р. - холецистектомія із приводу калькульозного холециститу, у 1986 р. - операційне втручання із приводу фіброміоми матки, у 1996 р. - венекзез. Після верифікації діагнозу хвора постійно перебуває під наглядом гастроентеролога. У 2011 р. з'явилися ознаки портальної гіпертензії та було діагностовано цироз печінки. Із анамнезу життя відомо, що у 2000 р. хвора перенесла інфаркт міокарда.

Об-но: загальний стан задовільний, маса тіла - 87 кг, ріст 165 см. ІМТ за А.Кетелем 31,96. АТ - 140/90 мм.рт.ст. Пульс - 76 уд/хв. Серцеві тони ритмічні, ослаблені, шуми не вислуховуються. ЧД 18/хв. Дихальна система без особливостей. Язик малинового кольору, вологий. Живіт збільшений у розмірах внаслідок асцити, деформований післяопераційними рубцями. Печінка виступає з під краю реберної дуги на 1,0 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького (-) з обох боків.

Хворій було проведено: ЗАК: еритроцити -  $3,7 \times 10^{12}/л$ , Hb - 113 г/л, КП - 0,9, тромбоцити -  $296 \times 10^9/л$ , лейкоцити -  $2,0 \times 10^9/л$ , ретикулоцити - 4,0%, п/я - 5,0%, с/я - 67,0%, лімф. - 23,0%, моноцити - 5,0%, ШОЕ - 12 мм/год. ЗАС - норма. Копрограма - без особливостей. БАК: білірубін загальний - 24,6 мкмоль/л, білірубін прямий - 15,6 мкмоль/л, тимолова проба - 9,0, загальний білок - 68,7 г/л, глюкоза - 6,8 ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди - 46, креатинін - 83 мкмоль/л, амілаза - 32 од/л, АСТ - 118 од/л, АЛТ - 164 од/л, лужна фосфатаза - 230 од/л,  $\gamma$ -глутамінтрансфераза - 53 од/л. Коагулограма: протромбіновий час - 18", протромбіновий індекс - 72,0%, заг. фібриноген - 3,3 г/л, фібриноген "Б" відсутній, етаноловий тест - негативний, INR - 1,5. Ліпідограма: загальний холестерин - 3,4 ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди - 46, тригліцериди - 1,0 ммоль/л, HDL (ліпопротеїди високої щільності) - 0,7 ммоль/л, LDL (ліпопротеїди низької щільності) - 2,3 ммоль/л, коефіцієнт ате-

рогенності - 3,85.

ЕКГ: вольтаж знижений, ритм синусовий, ЧСС 75 уд./хв., PQ - 0,16', P - 0,08', перехідна зона V<sub>3</sub>, QRS - 0,12'; Q - 1 мм, 0,04'; ST на ізолінії, 0,2'; T V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub> 5 мм, 0,16'. Заключення: Дифузний кардіосклероз.

УЗД - серця та судин: правий шлуночок 2,7 см (N 0,9-2,6 см), міжшлуночкова перегородка баз. 1,5 см, сер. 1,2 см (N 0,6-1,1 см), лівий шлуночок, діастола 5,4 см (N 3,5-5,7 см), стінка ЛШ, діастола 1,1 см (N 0,6-1,1 см), ФВ 63,0% (N понад 55,0%), діаметр висхідної аорти 4,0 см (N 2,0-3,7 см), ліве передсердя 4,7 см (N 1,9-4,0 см). Додаткові показники: атеросклероз аорти (виражений). Висновок: "ІХС: дифузний кардіосклероз. Атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба: II стадія".

УЗД внутрішніх органів - печінка на 1,0 см виступає з під краю реберної дуги, структура неоднорідна, ехогенність підвищена, край заокруглений, ворітня вена діаметром 14,0 мм, холедох - 5,0-6,0 мм; жовчний міхур - видалений хірургічно. Підшлункова залоза не збільшена, структура неоднорідна, ехогенність підвищена; селезінка - 135,0×63,0 мм, однорідна, селезінкова вена діаметром 12,0 мм; нирки звичайних розмірів, ЧМС не розширена, паренхіма 14,0 мм. У черевній порожнині - вільна рідина до 2,0 л.

ЕГДФС: слизова стравоходу - блідо-рожева. Розетка кардії зімкнена, Z-лінія - на 39,0 см. У нижній третині стравоходу - покручені вени діаметром 0,3 см. Слизова шлунку рожева, рихла, еластична, складки середньої товщини, пілорус - норма, слизова дванадцятипалої кишки блідо-рожева, цибулина не деформована.

У хворої на цьому етапі діагностовано ЦП та АС, синтропічним ускладненням якого є інфаркт міокарда, але із огляду на спільні механізми патогенезу АС та ОП, ймовірність виникнення вторинної гепатогенної остеодистрофії, хворій додатково проведено лабораторно-інструментальне обстеження із метою виявлення ОП:

1) Визначення кісткових маркерів: CrossLaps (визначення продуктів дегідратації колагену I типу) - 0,72 нг/мл (жінки <0,57 нг/мл, чоловіки: до 50 років: <0,580 нг/мл; від 50 до 70 років: <0,700 нг/мл; старші 70 років: <0,854 нг/мл), остеокальцин - 22,56 нг/мл (N жінки: <50 років - 11-43 нг/мл; 50 років - 15-46 нг/мл; чоловіки <30 років - 24-70

нг/мл; 30-50 років: 14-42 нг/мл; 50 років - 14-46 нг/мл), PINP (про колаген I типу) - 67,79 нг/мл (N жінки >14 років: 15-59 нг/мл, чоловіки 18-23 років: 40,5-107,4 нг/мл; чоловіки 24-30 років: 22,5-120 нг/мл; чоловіки >30 років : 10,2-95,0 нг/мл).

2) Визначення показників кальцій-фосфорного обміну: Вітамін D total - 22,02 нг/мл (N 30-150 нг/мл), паратгормон - 72,5 пг/мл (N 15-65 пг/мл).

3) Визначення біохімічних показників у сироватці крові та у сечі: кальцій (сироватка) - 1,91 ммоль/л (N 2,1-2,6 ммоль/л), кальцій (добова сеча) - 6,1 ммоль/24 год. ( N 2,5-6,2 ммоль/24 год.), креатинін (сироватка) - 93,6 мкмоль/л (N жінки: 53-97 мкмоль/л, чоловіки: 62-115 мкмоль/л), креатинін (добова сеча) - 9,09 ммоль/24 год. (N жінки: 5,3-15,9 ммоль/24 год, чоловіки: 7,1-17,7 ммоль/24 год.); фосфор (добова сеча) - 30,4 ммоль/24 год. (N 12,9-42,0 ммоль/24 год.); кальцій іонізований (сироватка) - 1,2 ммоль/л (N 1,15-1,27 ммоль/л).

4) УЗ-денситометрія, на якій виявлено ознаки початкового остеопорозу, індекс мінеральної щільності кісткової тканини становить (BQI) - 56,7, T-Score - 2,6, Z-Score - 1,0, T-коефіцієнт 54,0%, Z-коефіцієнт 72,9%.

5) Рентгеностеоденситометрія: інтегральний кортикальний індекс - 0,27, T (%) 39,17, T (SD) - 4,3, Z (%) 58,69, Z (SD) - 1,95. Заключення: остеопороз.

На основі клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження можна поставити клінічний діагноз: "Цироз печінки: "С"-вірусної етіології (HCV RNA+, генотип 1b); мінімальна активність процесу; стадія декомпенсації з ознаками портальної гіпертензії 3 ступеню (асцит, варикозне поширення вен стравоходу, гепатальний с-м із гіперспленізмом - панцитопенія). Порушення ліпідного обміну: дисліпідемія; ожиріння I ступеню; загальний атеросклероз із переважним ураженням аорти та коронарних судин. ІХС: стабільна стенокардія, III ФК; постінфарктний (2000 р.) та дифузний кардіосклероз; гіпертонічна хвороба: II стадія, 1 ступінь, ризик IV (дуже високий); СН ПБ, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, III функціональний клас за NYHA. Порушення мінерального обміну (вторинний остеопороз). ФКТХ III". Взяти до уваги наявність у хворої з ЦП загального атеросклерозу із переважним ураженням аорти та коронарних судин, який призвів до ви-

никнення ІХС, а також ознаки ОП, можна трактувати цю ситуацію як синтропічне втягнення у патологічний процес органів серцево-судинної (АС, ІХС) та кістково-суглобової (ОП) систем, які вимагають комплексного лікування із урахуванням спільних етіологічних та патогенетичних механізмів.

Лікування ОП є складним, оскільки для цього захворювання характерна багатofакторність патогенезу, прихований початок та прогресуючий перебіг, а яскраві клінічні прояви часто спостерігаються вже за появи ускладнень - деформацій кістяка, переломів [21, 24]. Основними завданнями у лікуванні ОП є максимальне покращення якості життя пацієнтів, відновлення нормального функціонування організму, зменшення деформацій кістяка, збільшення чи стабілізація кісткової маси, профілактика нових переломів кісток [24]. Метою лікування ОП є відновлення балансу між процесами остеогенезу та кісткової резорбції. Рівноваги можна досягнути шляхом пригнічення кісткової резорбції або шляхом стимуляції кісткоутворення [10].

Препарати патогенетичного лікування ОП за механізмом дії можна поділити на три групи: антирезорбтивні (препарати, що пригнічують резорбцію кісткової тканини), "анаболічні" (препарати, що стимулюють утворення нової кісткової тканини), комбіновані (що поєднують обидва механізми дії) та експериментальні (антагоністи інтегрину, амлілін та інші) [10, 46]. До першої групи належать препарати кальцію та вітаміну D3, бисфосфонати, кальцитонін, препарати гормонозамісного лікування, деносумаб, оссеїн-гідроксиапатитний комплекс. Друга група препаратів представлена фторидами, солями стронцію, похідними паратироїдного гормону, анаболічними стероїдами, соматотропним гормоном. До лікарських засобів подвійної дії належить стронцію ранелат [6, 46].

Поєднанню ОП з АС у пацієнтів із ЦП, з огляду на деяку патогенетичну спорідненість усіх трьох нозологій [12, 32, 39], притаманні певні особливості діагностично-лікувального процесу. На сучасному етапі вивчення вказаної проблеми існує невелика кількість завершених рандомізованих контрольованих досліджень стосовно діагностики та лікування пацієнтів із поєднанням вищезазначених нозологій. У жодному із прове-

дених досліджень не вдалося досягнути статистично вагомого зниження частоти переломів після проведеного лікування [9].

Встановлено, що деякі групи лікарських засобів із доведеною ефективністю лікування ОП у пацієнтів із нормальними показниками функцій печінки не дають очікуваного результату, якщо ОП поєднується із захворюваннями печінки [9, 20]. Небажане застосування препаратів, що входять до "анаболічної" групи, оскільки вказані лікарські засоби негативно впливають на біохімічні процеси в печінці та можуть погіршувати перебіг хронічних захворювань печінки [9]. Також слід уникати призначення цієї категорії лікарських засобів у пацієнтів із АС, оскільки лікування вищезгаданими препаратами сприяє дисліпідемії [18].

Внаслідок певного патогенетичного зв'язку між ОП та АС деякі лікувальні засоби, які застосовуються у хворих з ОП та АС, мають перехресні ефекти [18]. Інгібіторам АПФ, які широко застосовуються у пацієнтів із АС, притаманна антирезорбтивна дія: препарати цієї групи пригнічують синтез прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 [18, 28]. Бісфосфонати знижують рівень ліпопротеїдів низької щільності та підвищують вміст ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові [18].

Статини та бісфосфонати мають спільний механізм дії на молекулярному рівні: обидві групи лікарських засобів спричинюють апоптоз остеокластів, внаслідок впливу на синтез холестерину [6, 18]. Також, статини стимулюють експресію гена кісткового морфогенетичного білка-2, який посилює процеси кісткоутворення через диференціювання остеобластів [18, 21]. Проте у випадку лікування пацієнтів стандартними дозами статинів кількість препарату, що надходить до кісткової тканини, є недостатньою для отримання вже згаданих позитивних ефектів [21].

У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки спостерігаються гіпокальціємія та підвищені втрати кальцію із сечею, зумовлені гепатоцелюлярною недостатністю, а також впливом гормонів на фосфорно-кальцієвий обмін [32, 38]. Застосування препаратів кальцію, зокрема кальцій-карбонату та кальцій-цитрату, збільшує мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів із ЦП, попереджує виникнення остеопорозних переломів [8]. Активним метаболітам вітаміну D

притаманна не лише антирезорбтивна дія, яка є актуальною для лікування ОП. Позитивний вплив цих сполук на кальцієвий обмін стосується різних типів клітин, зокрема, клітин серцево-судинної системи [12, 18]. У пацієнтів із хронічними ураженнями печінки, особливо у випадках алкогольного генезу хвороби, спостерігається дефіцит активних метаболітів вітаміну D внаслідок порушення першого етапу гідроксилування вітаміну D у печінці [19]. Отже, застосування препаратів кальцію та вітаміну D3 у випадках ОП, поєданого із АС та ЦП, є патогенетично обґрунтованим.

Доведена ефективність бісфосфонатів щодо профілактики кортикостероїд-індукованого ОП у пацієнтів із первинним біліарним ЦП [50]. У вказаній групі препаратів не було виявлено негативного впливу на функціонування печінки [22]. Ефективність лікування ОП кальцитоніном була нижчою у пацієнтів із ЦП, порівняно з контрольною групою [9, 47]. Клінічні дослідження щодо ефективності та безпечності застосування інших груп препаратів у хворих із ОП, асоційованим із ЦП, не проводились [9].

Медикаментне лікування пацієнтів із поєднанням трьох нозологій передбачає значні витрати на ліки, високий рівень виникнення побічних явищ, проблему несумісності лікарських засобів, що, відповідно, негативно впливає на якість життя пацієнта в процесі лікування [11]. Тому впродовж останніх років зростає зацікавленість немедикаментозними методами лікування.

Важливою складовою успішного лікування пацієнта із ОП, поєданого із АС та ЦП, є раціональне харчування, адже важко переоцінити позитивний вплив дієти, збалансованої за макро- та мікронутрієнтами, на функціональний стан травного каналу, щільність кісток, показники кальцій-фосфорного обміну, ліпідограми тощо [23].

До арсеналу немедикаментозних засобів лікування належить лікувальна гімнастика, яка зменшує втрати кісткової маси, а у деяких випадках спричинює її невеликий приріст. Також до комплексів лікувальної фізкультури входять вправи для тренування рівноваги, які знижують ризик падінь, як наслідок, частоту остеопорозних переломів [23, 35].

Впродовж останніх років зростає зацікавленість фізичними чинниками впливу на остео-



генез, ліпідний обмін, ендотелію функцію судин, ензимну активність печінки; механізм дії вказаних чинників розглядається на молекулярному, біохімічному та генетичному рівнях [11, 34, 44]. Поєднане застосування фізіотерапевтичних процедур та медикаментів підвищує ефективність лікування та покращує якість життя пацієнтів [4, 11, 39].

Серед методів фізіотерапевтичного лікування ОП найчастіше застосовують ультразвук, надвисокочастотні магнітні хвилі, магніт, оптичні квантові генератори, зокрема гелій-неоновий лазер [3, 4, 36]. Патогенетично обґрунтованим є застосування низькодозованого лазерного випромінювання (НДЛВ) [45]. Під впливом НДЛВ виникає активна гіперемія, підвищення насиченості тканин киснем, зростання активності ферментних систем та енергетичного обміну, воно має сприятливий вплив на кістковий метаболізм [44, 45], підвищує проліферативну властивість остеобластів, стимулює кальцифікацію кістки [44].

Лікування АС природними та преформованими фізичними чинниками впродовж тривалого часу залишилось поза увагою дослідників [11]. Застосування лазерних променів у поєднанні із бальнеолікуванням на санаторно-курортному етапі реабілітації пацієнтів із АС приводить до покращення серцево-судинних показників [11]. До механізмів впливу НДЛВ на серцево-судинну систему належать: покращення капілярного кровоплину, стимулювання проліферації ендотеліальних клітин, сприяння репаративним процесам у серцевому м'язі після його ішемічного ураження, гіпотензійний ефект через зменшення периферійного судинного опору [7, 11]. Також, під впливом НДЛВ знижуються показники загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини та тригліцеридів, з одночасним підвищенням рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини [7].

Виявлено сприятливий вплив лазерної радіації на рівень печінкових ензимів, який спостерігався і через шість місяців після закінчення курсу лікування, а також зменшення проявів мезенхімально-запального та цитолізного синдромів у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки після курсу лікування НДЛВ [34, 39]. У хворих покращився апетит та сон, зменшувалась болючість у проекції печінки; в процесі лікування

лазерними променями не спостерігалось небажаних побічних явищ [39].

Отже, на основі огляду сучасних джерел літератури щодо причин виникнення, патогенезу, діагностики та лікування ОП, поєданого із АС, у хворих на ЦП, а також власних клінічних спостережень є підстави вважати, що сьогодні це є гостро актуальна проблема клінічної медицини, але вона далека від вирішення, зокрема, нашими попередниками проведена недостатня кількість досліджень щодо патогенетично обґрунтованого лікування, що не дозволило досягнути бажані результати терапії, зокрема зниження частоти остеопорозних переломів.

Новим перспективним напрямком вирішення цієї проблеми, на нашу думку, є подальше з'ясування спільних патогенетичних зв'язків між ОП, поєданого із АС у хворих на ЦП, виявлення особливостей клінічного перебігу хвороб у цьому випадку і створення на цій основі лікувального комплексу, який би забезпечив максимальний санативний ефект.

## Література

1. Alagiakrishnan K., Juby Y., Hanley D., Tymchak W., Sclater A.: Role of vascular factors in osteoporosis. *J Gerontol Med Sci* 2003; 58A: 362-366.
2. Andreychyn M.A., Vyshnevskaya N.Yu. Impact of chronic hepatitis B and C in the bone tissue. *Infectsiyni khvoroby*. 2000; 2: 24-27. Ukrainian (Андрейчин М.А., Вишневіська Н.Ю. Вплив хронічних гепатитів В і С на стан кісткової тканини. *Інфекційні хвороби*. 2000; 2: 24-27).
3. Baker K.G., Robertson V.J., et al. A review of therapeutic ultrasound: diophysical effects. *Phes Ther* 2001, 81 (7): 1351-1358.
4. Basford J.R.: Low-Energy Laser Therapy: Controversies and new Research findings. *Laser Surg Med* 1989; 9 (1): 1-5.
5. Benevolenska L.I., Lisnyak O.M. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment; *Neotarmedia* 2005; 176. Ukrainian (Беневоленська Л.І., Лісняк О.М. Остеопороз. Діагностика, профілактика і лікування; *Геотармедіа*, 2005; 176).
6. Bova A.A., Korolyova A.A. Effect of statins on bone metabolism. *Medychni novyny* 2009; 11: 7-9. Ukrainian (Бова А.А., Корольова А.А. Вплив статинів на кістковий метаболізм. *Медичні новини*. 2009; 11: 7-9).
7. Burduli N. M., Aleksandrova O.M.: Effect of intravenous laser blood irradiation on endothelial dysfunction in patients with hypertensive disease. *Atherosclerosis, Klin Med (Mosk)* 2009; 87 (6): 22-25.
8. Camisasca M, Crosignani A, Battezzatti PM, Albisetti W, Grandinetti G, Pietrogrande L, Biffi A, et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 633-637.
9. Collier J.D., Ninkovic M., Compston J.E.: Guidelines on the



- management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 (suppl I) : i1-i9.
10. Cruz A.C., Gruber B.L. *Clin J Med* 2002; 69 (4): 277-278, 280-282; 287-288.
  11. David R.: *Laser Therapy in Cardiovascular Disease. Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*, January 2009.
  12. Demer L.L., Tintut I.V., Abedin M.: Role of inflammation in atherosclerotic calcification, metaplasia and osteoporosis. 19th Int., Symp. Atheroscler. Int. Congr. Ser. 2004; 1262: 570-573.
  13. Dequeker J.: Differential diagnosis of osteoporosis. *Rheumatology in Europe*, 1995, v. 24, suppl. 3, p. 7, abstr. A1.
  14. Didukh H.V., Korzh N.O. Zoledronova acid in the treatment of osteoporosis: efficacy and safety. *Zdorovya Ukrainy* 2011; 19: 24-25. Ukrainian (Дідух Г.В., Корж Н.О. Золедроновна кислота у лікуванні остеопорозу: ефективність та безпечність. *Здоров'я України* 2011; 19: 24-25).
  15. Escalante M.A. Boleas, Franco R. Vicario, Cubas L. Largacha : Nutrition, bone disease and alcoholic cirrhosis. *Ann Med Interna* 2002; 19 (10): 503-505.
  16. Floreani A., Carderi I., Ferrara F. et al. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? *World J Gastroenterol* 2005; 11 (34): 5347-5350.
  17. Gallego-Rojo F.J. et al. Bone mineral density, serum-insulin-like growth factor I and bone turnover markers in viral cirrhosis. *J Hepatology* 1998; 28 (3): 695-699.
  18. Geltzer B.I., Kochetkova O.E., Semysotova O.F., Kyrylyuk I.N., Maystrovskaya Yu. V. Atherosclerosis and osteoporosis: a common approach to the problem . *Ter Archives* 2006; 10: 81-86. Ukrainian (Гельцер Б.І., Кочеткова О.А., Семисотова О.Ф., Кирилук І.Н., Майстровська Ю.В. Атеросклероз та остеопороз: спільний погляд на проблему. *Тер архів* 2006;10: 81-86).
  19. Goel V, Kar P.: Hepatic osteodystrophy. *Trop Gastroenterol*. 2010 Apr-Jun; 31 (2): 82-86.
  20. Guanabens N, Pares A, Marineros L, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1356-1362.
  21. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM (July 2005)* 98 (7): 467-484.
  22. Harris ST, Watts NB, Gerant H, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with post menopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERTS) study group. JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
  23. Higdon J.: Preventing Osteoporosis through Diet and Lifestyle. *Linus Pauling Institute Research Report*, May 2005.
  24. Holovach I. Yu. Treatment of osteoporosis in the context of prevention fractures. *Liky Ukrainy* 2011; 1 (147): 64-69. Ukrainian (Головач І.Ю. Лікування остеопорозу у контексті профілактики переломів. *Ліки України* 2011; 1 (147): 64-69).
  25. Holovach I. Yu., Mytnyk Z.M., Liver and osteoporosis. *Novyny medycyny i farmacii* 2008; 239, gastroenterology. Ukrainian (Головач І.Ю., Митник З.М. Печінка і остеопороз. *Новини медицини і фармації* 2008 ; 239, гастроентерологія).
  26. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 271-6.
  27. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285 (6): 785-795.
  28. Korzh M.O. Rationale and clinical application of new technologies in rheumatology. *Zdorovya Ukrainy* 2011; 7: 18-19. Ukrainian (Корж М.О. Обґрунтування та клінічне застосування нових технологій в ревматології. *Здоров'я України* 2011; 7: 18-19).
  29. Linda B. Bobroff : Prevent Osteoporosis: Catch the Silent Thief. *University of Florida IFAS Extension*, March 2012.
  30. Loeper M, Lemaire A, Lesobre R: Spondylomalacie dans la cirrhose biliaire. *Arch Mal Appar Dig* 1939; 577-587.
  31. Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ* 2004; 11 (suppl): 108-118.
  32. Luk'yanchikov V.S. Osteodystrophy: a new and partly forgotten old. *Russkiy Medicinskiy Zhurnal* 2012; 5: 244-246. Russian (Лукиничков В.С. Остеодистрофии: новое и старое. *Русский медицинский журнал* 2012; 5: 244-246).
  33. Malychenko S.B. Role of calcium and vitamin D in the development of cardiovascular disease in the elderl. *Likuuyuchy likar* 2002; 5-6: 18-23. Ukrainian (Маличенко С.Б. Роль кальцію і вітаміну Д у розвитку серцево-судинної патології у людей похилого віку. *Лікуючий лікар* 2002; 5-6: 18-23).
  34. Manoel Carneiro Oliveira-Junior, Aldaiza Salom?o Monteiro: Low-Level Laser Therapy Ameliorates CC14-Induced Liver Cirrhosis in Rats/ *J Photochemistry Photobiology* 2012.
  35. Maria A. Fiatarone Singh. Exercise and osteoporotic fracture prevention. *Med Today* 2008; 9 (suppl 8): 1-28.
  36. Market C.D., Merrick M.A. et al. Nonthermal ultrasound and exercise in skeletal muscle regeneration. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86 (7): 1304-1310.
  37. Milov N.M. Radiological diagnosis of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii* 1998; 3: 7-8. Ukrainian (Милов Н.М. Рентгенологічна діагностика остеопорозу. *Остеопороз і остеопатії* 1998; 3: 7-8).
  38. Mytnyk Z.M., Holovach I. Yu. Etiology of chronic hepatitis as one of the determinants of the formation hepatohennoho osteopenic syndrome. *Proc. scientific and practical. conf. with international participation "Hepatitis B practice physician, family physician and infectious disease. Modern methods of diagnosis and therapy"*. Kharkiv 2003; 157-160. Ukrainian (Митник З.М., Головач І.Ю. Етіологія хронічних гепатитів як одна з детермінант формування гепатогенного остеопенічного синдрому. *Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю "Гепатити в практиці терапевта, сімейного лікаря та інфекціоніста. Сучасні методи діагностики і терапії"*. Харків 2003; 157-160).

39. Nasonov E.L. The problem of atherothrombosis in rheumatology. *Visti RAMN* 2003; 7: 6-11. Russian (Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вести РАМН* 2003; 7: 6-11).
40. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC : National Osteoporosis Foundation, 2008.
41. Ormarsdottir S, Jonsson KB, Ljunggren L, Ljunger L. : Toxic effects of unconjugated bilirubin on bone cells in culture. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl. 217): 28.
42. Povorozniuk V.V., Grigorieva N.V. "Silent" epidemic century: Ukraine moving to new methods of treatment and prevention of osteoporosis and its complications. *Zdorovya Ukrainy* 2008 ; 9: 11. Ukrainian (Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. "Мовчазна" епідемія століття: Україна переходить на нові методи лікування й профілактики остеопорозу та його ускладнень. *Здоров'я України* 2008; 9: 11).
43. Povorozniuk V.V., Grigorieva N.V.: Osteoporosis - 'silent' epidemic., *Zdorovya Ukrainy* 2007; 3: 61-62. Ukrainian (Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Остеопороз - "мовчазна" епідемія. *Здоров'я України* 2007; 3: 61-62).
44. Saracino S, Mozzati M, Martinasso G, Pol R, Ganuto RA, Muzio G: Superpulsed laser irradiation increases osteoblast activity via modulation of bone morphogenetic factors. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 298-304.
45. Shimizu N, Mayahara K, Kiyosaki T, Yamaguchi A, Ozawa Y, Abiko Y. Low-intensity laser irradiation stimulates bone nodule formation via insulin-like growth factor-I expression in rat calvarial cells. *Laser Surg Med*. 2007; 39 (6): 551-559.
46. Shuba M, Bortkiewych O P, Voronova T D. New possibilities in the treatment of osteoporosis. *Ukrainskiy revmatologichnyy zhurnal* 2007; 4 (30): 49-55. Ukrainian (Шуба М., Борткевич О.П., Воронова Т.Д. Нові можливості в лікуванні остеопорозу. *Український ревматологічний журнал* 2007; 4 (30): 49-55).
47. Smita Ruillard, Nancy E. Lane. Hepatic osteodystrophy // *J Hepatology* 2001; 33 (1): 301-307.
48. Stepanjuk V. Osteoporosis: diagnosis and treatment. *Medychyuy visnyk* 2010; 38. Ukrainian (Степанюк В. Остеопороз: діагностика та лікування. *Медичний вісник* 2010; 38).
49. Vertkin L.A., Alexeeva L.I., Naumov A.V. and others. Osteoarthritis in the practice of a general practitioner. *Russkiy Medicinskii Zhurnal* 2008; 7: 478-480. Russian (Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*, 2008; 7: 478-480).
50. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997; 26: 325-330.