

На правах рукописи

КИРГУЕВА ОКСАНА ИРБЕКОВНА

**СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН, СТРАДАЮ-
ЩИХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Волгоград – 2017

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Тотров Игорь Николаевич**

Официальные оппоненты:

Зборовская Ирина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б.Зборовского», г. Волгоград

Левитан Болеслав Наумович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2017 г. в .00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградском государственном медицинском университете» по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 208.008.10, д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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% (Diamond T. et al., 1990; Chen C.C. et al., 1996). Печеночная остедистрофия – термин, появившийся во второй половине 20 века, отражающий большую распространенность и отличительные особенности метаболической патологии костной ткани, встречающейся у больных циррозом печени (Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /под ред. О.М.Лесняк, Л.И. Беневоленской.- Клинические рекомендации- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- С. 272.). 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 (Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И.).

В период с 2012 по 2017 года за медицинской помощью по поводу переломов в травм/пункт РКБ обратилось 42 мужчины с циррозом печени. Подавляющее большинство травм являлись бытовыми (падение с высоты собственного роста).

Остеопороз и остеопоретические переломы обычно рассматриваются, как патология, характерная для женщин в постменопаузе и пожилого возраста, а остеопороз у мужчин остается малоизученной проблемой, что свидетельствует об актуальности исследования.

Цель исследования

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 корреляционные 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 исследования

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.

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, С_{тх}.

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

Личный вклад автора

Автором лично проводилось клиническое обследование больных, остеоденситометрическое исследование. самостоятельно проводилось исследование уровня тестостерона, эстрадиола, остеокальцина и С-концевых телопептидов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, статистическая обработка материала, написание текста диссертации. Согласно данным исследования, автором определялась лечебная тактика ведения больных.

Внедрение в практику

Результаты исследования, представленные в диссертации, опубликованы в печатных работах, докладывались на научных и научно-практических конференциях. 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.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на XIV конференции молодых ученых СОГМА, РСО-Алания (2016г);

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней № 1, 3, 4, 5.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 3 – из списка журналов, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций.

Объем и структура диссертации Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, метод исследования и характеристики обследуемых пациентов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в состав которой входят 85 отечественных и 118 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ РКБ МЗ РСО-Алания. В исследовании приняли участие 102 мужчины с циррозом печени различной этиологии, независимо от степени тяжести по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований, не получающих антикоагулянты, 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, с сердечной недостаточностью II и III стадией, легочной недостаточностью II и более степени, хронической почечной недостаточностью (креатинин > 140мкмоль/л), сахарного диабета 1 и 2 типа, новообразованиями.

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

Из сопутствующей патологии чаще всего больные страдали заболеваниями верхних отделов ЖКТ, такими как хронический гастрит и гастродуоденит

(96%), хронический панкреатит без нарушения внешнесекреторной функции (57,4%), хронический холецистит (69,8%).

Средний возраст составил $52,6 \pm 12,8$ лет. 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.

Всем больным проводился сбор жалоб и анамнеза, объективных данных, клинических анализов крови и мочи, биохимический анализ крови, с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций, общего белка, альбумина, креатинина и мочевины, исследование коагулограммы, ультразвукового исследования брюшной полости, где 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).

Приверженность к употреблению алкогольных напитков оценивалась с помощью опросника CAGE Европейской гастроэнтерологической ассоциации. У всех больных исследовались антитела к HCV, HBsAg, а в случае их обнаружения дополнительно проводилась ПЦР с РНК HCV и/или ДНК HBV.

Определение уровня маркеров резорбции – С-концевого телопептида (СТх) и костеобразования – остеокальцина (ОК) в сыворотке крови проводились с помощью иммуноферментного анализатора (ИФА) с использованием стандартных наборов фирмы «Био Хим Мак», Москва;

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

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.

$Z > -2,0 \text{ SD}$ – МПКТ в пределах N;

$Z \leq -2,0 \text{ SD}$ – МПКТ ниже ожидаемых значений по сравнению с возрастной нормой

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа «Microsoft Excel 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 $M \pm m$. 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 - χ^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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 1

МПКТ в различных отделах скелета у больных с ЦП

	Т-критерий (SD)	BMD г/см ²
--	-----------------	-----------------------

Обследованные больные	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

L₁-L₄ – 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 больных с ЦП по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях: в L1-L4 ($p<0,001$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($p<0,001$)

Таблица 2

**Состояние минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени в зависимости от этиологии, класса печеночно-клеточной недостаточности и длительности заболевания
(Т-критерий) ($M\pm m$)**

	L ₁ -L ₄	p	Прокс. от- дел бедр. кости	p	Контрольная группа (n=30)	
					L ₁ -L ₄	Прокс. отдел бедр. кости
По этиологии:						
Алкогольный цир- роз 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 печени (n=21)	-0,83±0,28		-1,19±0,24		-0,54±0,22	-0,83±0,18
Смешанный (ви- русная +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 2 у больных с алкогольной и смешанной этиологией цирроза печени отмечается снижение МПКТ в обеих исследуемых 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 ($-2,03 \pm 0,25$) у больных с алкогольным циррозом печени достоверно ниже, чем в группе больных с вирусной этиологией ($-0,83 \pm 0,28$), $p < 0,01$; у больных со смешанной этиологией в той же области значения Т-критерия ($-1,77 \pm 0,3$) 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 ($-2,62 \pm 0,14$) достоверно ниже значений в группе класса А ($-1,94 \pm 0,11$), $p < 0,05$.

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 $p < 0,01$). Изучение состояния МПКТ у больных мужчин до 50 лет показало снижение Z-критерия в области L1-L4 практически у всех до значений $-2,0$ SD и ниже. Полученные данные можно трактовать как результат грубых изменений процессов, происходящих в костной ткани у этих больных.

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 №3.

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

Таблица 3

Клинические проявления цирроза печени в зависимости от МПКТ

Клинические проявления	Кол-во больных, N=102	I группа (N = 76) – с остеопорозом или остеопе- нией	II группа (N=26) – без остеопороза или остеопе- нии	Досто- верность (χ^2 , p)
Этиология ЦП				

- Алкогольный цирроз печени - Вирусный цирроз печени - Смешанный (вирусный +алкогольный или токсический) цирроз печени	32	27 (35,5%)	5 (19,2%)	$\chi^2=7,293$ $p=0,02$
	21	11 (14,48%)	10 (38,47%)	
	49	38 (50%)	11 (42,31%)	
В зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности (по Чайлд-Пью)				
- Класс А - Класс В - Класс С	53	31 (40,79%)	22 (84,62%)	$\chi^2=14,917$ $p<0,0006$
	35	32 (42,11%)	3 (11,54%)	
	14	13 (17,11%)	1 (3,85%)	
Длительность заболевания:				
До 5 лет	74	52 (68,43%)	22 (84,62%)	$\chi^2=2,551$ $p>0,1$
Свыше 5 лет	28	24 (31,58%)	4 (15,39%)	

Изучение содержания тестостерона в сыворотке крови было проверено у 102 больных циррозом печени и у 30 пациентов контрольной группы.

В таблице 4 отражены данные исследования у больных циррозом печени и лиц контрольной группы.

Таблица 4

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

Группа обследованных	Тестостерон	р	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 №1

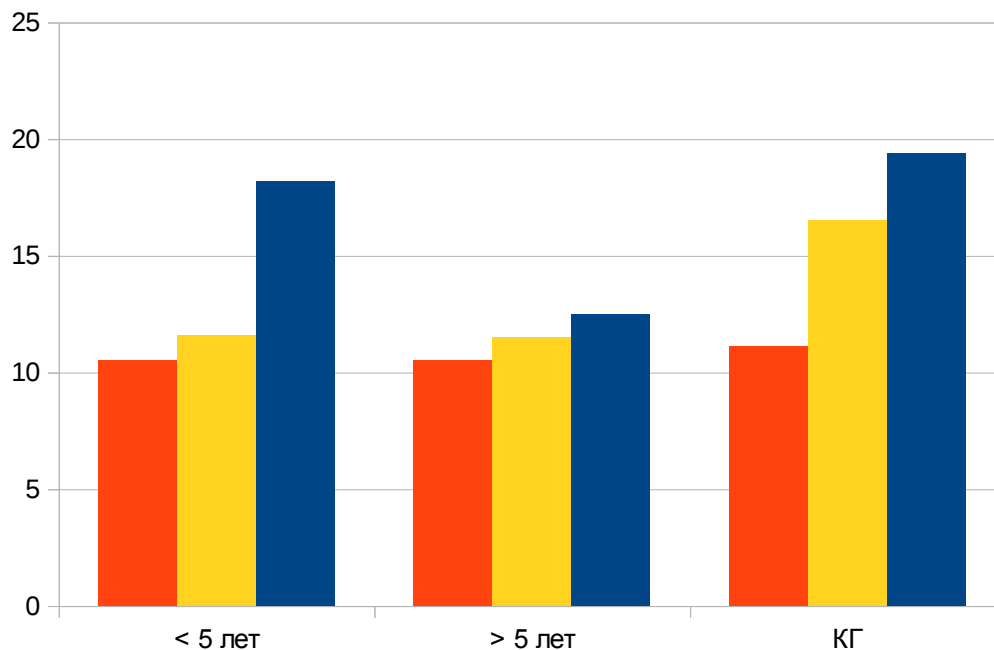


Рисунок №1. Уровень тестостерона (нмоль/л) у больных с ЦП в зависимости от длительности заболевания и у КГ (медианы, 5% и 95% квантили).

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 пациентов содержание тестостерона было пониженным, а у 21 нормальным или повышенным.

Рассмотрена взаимосвязь между показателями тестостерона, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ (таблица 5).

Таблица 5

**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 заболевания.

Полученные нами данные о взаимосвязи уровня тестостерона 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 6).

Таблица 6

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 (χ^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 $p < 0.01$.

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

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

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 7).

Таблица 7

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

Клинические проявления	Кол-во больных,	I группа (N = 76) –	II группа (N=26) – без	Досто- верность
------------------------	-----------------	-----------------------	------------------------	--------------------

	N=102	с остеопорозом или остеопенией	остеопороза или остеопении	(χ^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 9).

Таблица 9

Взаимосвязь между показателями эстрадиола, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ

Уровень эстрадиола (пг/мл) в сыворотке крови	I группа (N=76) – с остеопорозом или остеопенией	II группа (N=26) – без остеопороза или остеопении	Достоверность (t, p)
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, что повышение содержания эстрогенов в сыворотке крови зависит от класса печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью.

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 $p < 0.01$.

Рассмотрены показатели остеокальцина 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, однако достоверных изменений данного показателя, что позволяет предположить отсутствие влияния основного заболевания на процесс костеобразования (Таблица 10).

Таблица 10

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

При изучении маркера костной резорбции С-концевого телопептида (СТх) 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 свидетельствует об ускоренной костной резорбции у этой группы больных (таблица 11).

Таблица 11

Взаимосвязь между показателями Стх, клиническими проявлениями цирроза печени и МПКТ

Уровень Стх (нг/мл) в сыво- ротке крови	I группа (N=77) – с остеопоро- зом или остеопенией	I группа (N=25) – без остео- пороза или остео- пении	Достоверность (t, p)
Все больные цирро- зом печени (n=102)	1,184±0,096	0,843±0,114	t = 14,98 p<0,001
В зависимости от этиологии ЦП			
Вирусный цирроз пе- чени (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

Получена также отрицательная корреляционная связь между показателями Ctx и МПКТ ($r = -0,47$) в группе больных циррозом печени, которая свидетельствует о взаимосвязи процессов резорбции костной ткани и ее минеральной плотностью.

Оценивая влияние алкоголя на костную резорбцию, был рассчитан показатель отношения шансов, который равен 1,6 (нижняя граница 1,028 – верхняя граница 95% ДИ 2,536; $p < 0,05$). Следовательно, среди мужчин, страдающих циррозом печени употребляющих/злоупотребляющих алкоголем, в 1,6 раза чаще встречается высокая активность костной резорбции.

Выявлена прямая корреляционная связь между Ctx и альбумином ($r = 0,63$). Выявленные корреляции свидетельствуют о прямой связи нарушения белкового

обмена с плотностью кости и прогрессированием процесса резорбции костной ткани.

Учитывая полученные данные необходимо подобрать остеопротективную 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 $52,6 \pm 12,8$ лет) и II группу: 15 мужчин с аналогичными диагнозами и возрастом больных I группы. Все больные I группы на протяжении 6 месяцев получали альфакальцидол 1,0 мкг+1 грамм кальция ежедневно, а также диету с достаточным содержанием кальция и витамина D, дозированные физические нагрузки. Пациенты II группы соблюдали диету с достаточным содержанием кальция и витамина D, а также выполняли лечебную гимнастику.

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 ежедневно. 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.

Согласно данным мета анализа показано, что лечение комбинированными препаратами кальция и витамина D сокращает риск перелома шейки бедренной кости и других невертебральных переломов (Корж Н.А., 2010, 2011; B.Abrahamsen, 2009).

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.

Таблица 11

Динамика показателей минеральной плотности костной ткани по данным остеоденситометрии у мужчин с циррозом печени

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	1.03±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	

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 ($\chi^2 = 6,39$; $p < 0,01$), степенью тяжести печеночно-клеточной недостаточности (класс В - $\chi^2 = 11,245$; $p < 0,01$; класс С $\chi^2 = 5,802$; $p < 0,01$).
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 Сtx 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Киргуева, О.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени /О. И. Киргуева// Материалы III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» - Новосибирск. - 2016».-С.36.
2. Киргуева, О.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени /О. И. Киргуева, И.Н.Тотров // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» - Белгород. - 2015».-С.108-110.
3. Киргуева, О.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у мужчин с циррозом печени / О. И. Киргуева // Материалы XV научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые - медицине» – Владикавказ. - 2016.-С.26-28.
4. Киргуева, О.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у мужчин с циррозом печени / О. И. Киргуева // Материалы I Всероссийской конференции молодых терапевтов – Москва. - 2017.-С.24.
5. Киргуева, О.И. Нарушение минеральной плотности костной ткани у мужчин с циррозом печени /О. И. Киргуева // **Кубанский научный медицинский вестник** . - 2016. - №2. - С.80-84.
6. Киргуева, О.И. Нарушение минеральной плотности костной ткани у мужчин с циррозом печени /О. И. Киргуева // **Владикавказский медико-биологический вестник**. - 2015. – 32. – С. 13-16.
7. Киргуева, О.И. Участие половых гормонов в нарушении минеральной плотности костной ткани у мужчин с циррозом печени /О. И. Киргуева // **Вестник новых медицинских технологий**. - 2017. – №2. – С. 10-13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КГ	- контрольная группа
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
ОП	- остеопороз
АЛТ	- аланиновая аминотрансфераза
АСТ	- аспарагиновая аминотрансфераза
ВРВП	- варикозно расширенные вены пищевода
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ДИ	- доверительный интервал
ОР	- относительный риск