

О. П. Мялюк<sup>1</sup>, М. І. Марущак<sup>2</sup>, О. В. Баб'як<sup>1</sup>, Р. О. Сабадишин<sup>1</sup>, В. В. Палапа<sup>1</sup>

## ОСТЕОПОРОЗ У РАЗІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

<sup>1</sup>КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Рівне, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

УДК 616.36-006.327

О. П. Мялюк<sup>1</sup>, М. І. Марущак<sup>2</sup>, О. В. Баб'як<sup>1</sup>, Р. О. Сабадишин<sup>1</sup>, В. В. Палапа<sup>1</sup>

### ОСТЕОПОРОЗ У РАЗІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

<sup>1</sup>КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Рівне, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

Кісткова система, механізми її ремоделювання здебільшого залишаються поза увагою лікарів-гепатологів, попри очевидне ураження кісткової тканини при гепатитах, цирозах печінки (ЦП), біліарній дисфункції тощо. Остеопороз діагностується, за даними різних дослідників, у 25–55% хворих з хронічними захворюваннями печінки (ХЗП). Формування остеопенічного синдрому та остеопорозу при патології печінки є мультифакторним, а патогенетичні механізми цього процесу досить складні і неоднозначні. Учені вважають, що частота остеомалачії при ХЗП перебільшується, а частою реакцією кісткової тканини при хронічних гепатитах і цирозах печінки є остеопороз. Найбільш швидкі та інтенсивні втрати кісткової маси відбуваються при аутоімунному гепатиті, аутоімунному цирозі та первинному біліарному цирозі (ПБЦ) печінки. Отже, можна вважати, що кісткова тканина – це один з органів-мішеней при хронічних патологіях печінки, на який спрямована запальна агресія та накладають відбиток численні біохімічні, метаболічні та гормональні порушення. Пацієнти з ХЗП становлять групу ризику розвитку вторинного остеопорозу.

**Ключові слова:** остеопороз, цироз печінки, хронічний гепатит, глюкокортикоїди.

UDC 616.36-006.327

О. Р. Mialuk<sup>1</sup>, М. І. Marushchak<sup>2</sup>, О. V. Babiak<sup>1</sup>, R. O. Sabadyshyn<sup>1</sup>, V. V. Palapa<sup>1</sup>

### OSTEOPOROSIS IN CHRONIC LIVER DISEASE: PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT

<sup>1</sup>Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council, Rivne, Ukraine

<sup>2</sup>Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Osteoporosis is a systemic metabolic disease of the skeleton, characterized by a decrease in bone mass and a violation of the microarchitectonics of bone tissue, which leads to increased fragility and bone fractures. The high social significance of osteoporosis is determined by its consequences – fractures of the vertebrae and bones of the peripheral skeleton, which lead to an increase in morbidity, disability and mortality among the elderly, and therefore to large financial costs of the health care industry. For the timely implementation of preventive measures, risk factors for osteoporosis and fractures are well defined, among which chronic liver diseases occupy a prominent place, as evidenced by the appearance of the term "hepatic osteoporosis (osteodystrophy)".

**The aim of the study.** To form a more detailed understanding of the genesis of osteoporosis in chronic liver diseases.

**Materials and methods.** In the course of the research, the latest scientific sources on the specified issue were analyzed.

**Results.** The bone system and the mechanisms of its remodeling are largely ignored by hepatologists, despite the obvious damage to bone tissue in hepatitis, cirrhosis of the liver, biliary dysfunction, etc. According to various researchers, osteoporosis is diagnosed in 25–55% of patients with chronic liver disease. The formation of osteopenic syndrome and osteoporosis in liver pathology is multifactorial, and the pathogenetic mechanisms of this process are quite complex and ambiguous. Currently, it is believed that the frequency of osteomalacia in chronic liver disease is exaggerated, and a frequent reaction of bone tissue in chronic hepatitis and liver cirrhosis is osteoporosis. The most rapid and intensive loss of bone mass occurs in autoimmune hepatitis, autoimmune cirrhosis and primary biliary cirrhosis of the liver. To date, the main risk factors for the development of osteoporosis and osteopenic syndrome in chronic liver disease have been identified. It has been established that the formation of hepatogenic osteopathy and osteoporosis is pathogenetically related to the course of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver and is an important symptom complex of these diseases. Glucocorticoids (GCs) are the mainstay of treatment for chronic inflammatory diseases and the liver is no exception, so it is important to recognize their negative impact on bone remodeling. They inhibit synthetic osteoblasts, induce their apoptosis, initiate the accumulation of fatty inclusions in hepatocytes, provoking steatohepatitis. Patients who take oral GCs for a long time are at increased risk of developing osteoporosis with significant bone loss in the first months of treatment.

**Conclusions.** Thus, bone tissue is a target organ in chronic liver disease, targeted by inflammatory aggression and affected by numerous biochemical metabolic and hormonal disorders. Therefore, patients with CLD are at risk of developing secondary osteoporosis.

**Key words:** osteoporosis, liver cirrhosis, chronic hepatitis, glucocorticoids.

**Вступ.** Остеопороз – системне метаболічне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси та порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості

та переломів кісток [1]. В Україні при денситометричному обстеженні остеопороз виявляється у 30,7–33,3% жінок та 21,6–24,4% чоловіків віком 55 років і старше. Таким чином, в Україні понад 2 мільйони людей страждають на остеопороз. Останнім часом поширеність остеопорозу безперервно зростає в усьому світі, що

частково пов'язано з ширшим впровадженням у практику сучасних методів діагностики (двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії). Висока соціальна значимість остеопорозу визначається його наслідками – переломами хребців та кісток периферичного скелета, що ведуть до підйому захворюваності, інвалідності та смертності серед осіб похилого віку, а значить і до великих матеріальних витрат галузі охорони здоров'я [2]. Частота переломів, пов'язаних з остеопорозом, підвищується із віком. Найбільш тяжкі медико-соціальні наслідки викликані переломами проксимального відділу стегна: близько третини хворих гине протягом першого року після цього перелому, а серед тих, хто вижив, понад половина потребує постійного догляду. Протягом останніх років були розроблені та впроваджені сучасні принципи діагностики та лікування остеопорозу, засновані на вимірі мінеральної щільності кістки (МЩК) за допомогою рентгенівської двоенергетичної абсорбціометрії – денситометрії – та оцінки ризику остеопоротичних переломів. Для своєчасного проведення профілактичних заходів добре окреслено фактори ризику остеопорозу та переломів, серед яких чільне місце займають хронічні захворювання печінки [3], про що свідчить поява терміна «печінковий остеопороз (остеодистрофія)» [4]. Етіологія та патогенез розвитку печінкової остеодистрофії багатогранні і включають участь безлічі факторів та механізмів, які виникають та впливають одночасно. Частина їх запускає «порочне коло» [5; 6]. Однак, попри наявні дані з цього питання, все ж таки залишається безліч невирішених завдань.

**Мета дослідження** – сформувані глибокі знання патогенезу, діагностики та лікування остеопорозу при хронічних захворюваннях печінки.

**Матеріали і методи дослідження.** У ході дослідження були опрацьовані останні наукові джерела щодо зазначеної теми з використанням міжнародних наукометричних баз, таких як Web of Science, Scopus, PubMed.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Кісткова система, механізми її ремоделювання переважно залишаються поза увагою лікарів-гепатологів, попри очевидне ураження кісткової тканини при гепатитах, цирозах печінки (ЦП), біліарній дисфункції тощо. Привернення уваги лікарів до стану кісткової тканини при гепатобіліарних патологіях зумовлюють кілька важливих факторів:

- значні успіхи в лікуванні основних форм гепатобіліарної патології з використанням сучасних лікарських засобів призвели до збільшення тривалості життя пацієнтів та порушили питання про його якість;

- широке впровадження трансплантації печінки в клінічну практику поставило питання про стан різних систем та органів, порушення в яких впливає на протікання посттрансплантаційного періоду та смертність пацієнтів;

- поява нових інформативних неінвазивних методів дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), її структури, можливості дослідження активності кісткового обміну зробила доступним визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини при гепатобіліарній патології [7].

Остеопороз діагностується, за даними різних дослідників, у 25–55% хворих з хронічними захворюваннями печінки (ХЗП). Формування остеопенічного синдрому та остеопорозу при патології печінки є мультифакторним, а патогенетичні механізми цього процесу є досить складними та неоднозначними [8]. Дослідження стану кісткової тканини та встановлення можливих патогенетичних причин при ХЗП має досить давню історію. Ще у 60-ті роки минулого століття було доведено, що хронічні гепатити (ХГ) високої активності і особливо цирози печінки викликають гепатогенну остеодистрофію, що складається з трьох таких типів: остеомалачії, остеопорозу та періостальних реакцій [9]. Сьогодні вчені вважають, що частота остеомалачії при ХЗП перебільшується, а частою реакцією кісткової тканини при хронічних гепатитах і цирозах печінки є остеопороз. Так, при обстеженні 107 хворих на ЦП у 39% з них діагностовано остеопороз, тоді як остеомалачія не була встановлена в жодного хворого [10]. Найбільш швидкі та інтенсивні втрати кісткової маси відбуваються при аутоімунному гепатиті, аутоімунному цирозі та первинному біліарному цирозі (ПБЦ) печінки [11]. Саме з холестатичних захворювань печінки розпочалася історія вивчення метаболічних захворювань кісток у гепатології. Остаточо було доведено, що остеопенія та остеопороз виникають як загальні холестатичні ускладнення через захворювання печінки, а їх поширеність коливається від 10 до 56% [12]. Виразне зниження МЩКТ трапляється у 4 рази частіше у пацієнтів з ПБЦ, ніж у контролі. Це захворювання частіше супроводжується остеопорозом, ніж інші холестатичні захворювання печінки, такі як первинний склерозуючий холангіт і гемохроматоз. Проблема гепатогенних остеопеній і остеопорозу набула особливого значення у зв'язку з можливостями трансплантації печінки. Як правило, трансплантація проводиться пацієнтам у термінальній стадії ХЗП, яку супроводжують численні коморбідні стани, зокрема і остеопороз [13]. Функціональна активність «нової» печінки не здатна відразу скоригувати порушений кістковий метаболізм, а накопичення кісткової маси відбувається дуже повільно, адже кісткова тканина – найбільш інертна система в нашому організмі [14]. Встановлено, що протягом 4–6 місяців після трансплантації печінки триває активний процес втрати кісткової тканини (до 16%) [15], що пов'язано з високим кістковим обміном, який відзначається в післяопераційному періоді. Застосування імуносупресивної терапії в посттрансплантаційному періоді ще більшою мірою порушує тендітний кістковий гомеостаз, тому висока частота остеопорозу у пацієнтів перед трансплантацією печінки значно ускладнює післяопераційний перебіг хвороби та збільшує ризик виникнення переломів кісток [16]. Так, під час обстеження 243 пацієнтів, які потребують трансплантації печінки, у 36,6% з них діагностовано остеопороз, у 48,1% – остеопенію і лише у 15,2% хворих стан кісткової тканини був у нормі [17]. Ще в одному дослідженні зниження МЩКТ до рівня остеопорозу в поперековому відділі хребта спостерігали у 63% пацієнтів з термінальною стадією ЦП, що потребують проведення трансплантації печінки [18]. Наявні дані вказують, що поширеність

переломів кісток після пересадки печінки коливається від 17 до 65%.

Патогенез розвитку остеопорозу при ХЗП складний та багатограний. На стан кісткової тканини та кістковий метаболізм впливають такі чинники: етіологія хвороби (вірусний або алкогольний генез), активність захворювання, ступінь функціональної недостатності печінки, вираженість холестатичного компоненту [19]. Додатковими факторами прискореної втрати кісткової маси є період постменопаузи у жінок, низький індекс маси тіла та прийом гормональних контрацептивів.

На сьогодні визначено основні фактори ризику розвитку остеопорозу та остеопенічного синдрому при ХЗП. Встановлено, що формування гепатогенної остеопатії та остеопорозу патогенетично пов'язане з перебігом ХГ та ЦП і є важливим симптомокомплексом цих захворювань. При дослідженні методом ДХА поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки у хворих на хронічний алкогольний гепатит остеопороз діагностовано у 12,6 та 7,8% хворих відповідно, остеопенічний синдром – у 72,8 та 71,8% пацієнтів. При алкогольному ЦП остеопороз у вищевказаних відділах визначено відповідно у 37,5 і 28,1% хворих, остеопенічний синдром – у 60,9 і 69,5% пацієнтів. При ЦП НСV-етіології остеопороз у поперековому відділі виявлено у 30,4% хворих, у ділянці шийки стегнової кістки – у 20,3%, остеопенічний синдром – відповідно у 69,5 та 75,4% пацієнтів [20].

При цирозах печінки НСV-і HBV-етіології відзначається збільшення концентрації паратгормону з формуванням синдрому вторинного гіперпаратиреозу, що зумовлює патогенетичні особливості процесів ремоделювання. При ХЗП також встановлений дефіцит активних метаболітів вітаміну D, особливо при захворюваннях алкогольної етіології та у стадії декомпенсації [21]. 74% пацієнтів мали недостатність та дефіцит 25-гідроксивітаміну D, що корелювало з тяжкістю перебігу ЦП та смертністю. Встановлено, що відсутність корекції дефіциту та недостатність вітаміну D сприяє прогресуючому зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та порушенню процесів кісткоутворення [22]. Перебіг цирозу печінки у чоловіків асоціюється зі зниженням концентрації тестостерону в крові. Ступінь зниження визначається ступенем гепатоцелюлярної недостатності і не залежить від етіологічних факторів [23]. Одним з потенційних механізмів розвитку остеопорозу при ХЗП є недостатнє формування кісткової тканини у зв'язку зі шкідливим впливом речовин, таких як білірубін та жовчні кислоти, або токсичною дією алкоголю або заліза на остеобласти [24]. Перебіг хронічних алкогольних гепатитів і цирозу печінки пов'язаний з дисбалансом продукції цитокінів, що проявляється збільшенням концентрації прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) та зменшенням вмісту протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів і залежить від активності патологічного процесу та гепатоцелюлярної недостатності [25]. Гіперцитокінемія внаслідок недостатнього кліренсу їх печінкою зумовлює негативний вплив на кістковий метаболізм, призводячи до активації остеокластичної резорбції. ХЗП асоціюються також зі значними порушеннями мінерального обміну, що

залежить від етіологічних факторів і тяжкості захворювання. Частим порушенням мінерального обміну у хворих на ХГ є тенденція до гіпокальціємії, гіпомагніємії та гіперкальціурії. У хворих на ЦП відзначається статистично значуща гіпокальціємія на тлі підвищених втрат кальцію з сечею, гіперфосфатурія та гіпомагніємія. Можна стверджувати, що порушення мінерального обміну є ще одним патогномонічним симптомом ХЗП. Гіпокальціємія одночасно є тригерним фактором розвитку вторинного гіперпаратиреозу, властивого ЦП, особливо в термінальних стадіях [26].

Глюкокортикоїди (ГК) є основою лікування хронічних запальних захворювань, і печінка не є виключенням, тому важливо визнати їх негативний вплив на кісткове ремоделювання. Вони пригнічують синтетичні остеобласти, індуюють їх апоптоз, ініціюють накопичення жирових включень у гепатоцитах, провокуючи стеатогепатит [27]. Пацієнти, які тривало приймають пероральні ГК, є в групі підвищеного ризику розвитку остеопорозу зі значними втратами кісткової маси у перші місяці лікування. Існує величезна кількість інформації про роль запалення при ЦП та стеатозі і розвитку остеопорозу [28]. Для оцінки ефективності лікування остеопорозу використовуються, як правило, маркери резорбції (Beta-CrossLaps, Bone TRAP 5b і ін.), оскільки їх зниження під впливом терапії починається вже через 2–3 тижні і досягає плато через 3–6 місяців. Виявлення нормального чи значно підвищеного рівня маркера резорбції при одноразовому визначенні має діагностичне значення. Імунологічні дослідження свідчать про те, що головну роль в ініціації та посиленні запалення відіграє активація Т-клітин. Доведено, що при ЦП підвищується кількість активованих Т-лімфоцитів, особливо тих, які відіграють цитотоксичну роль і виділяють цитокіни (НК-клітини). Запальний процес супроводжується підвищенням рівня цитокінів макрофагального походження, зокрема ІЛ-1, -12, ФНП- $\alpha$ , причому останній цитокін відіграє вирішальну роль у генезі запальних реакцій при ЦП [29]. Рівні прозапальних цитокінів – стимуляторів остеокластичної резорбції – ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, -11, -17, трансформуючого фактора зростання  $\alpha$ , епідермального фактора росту та простагландину E2 значно підвищені у пацієнтів із гепатитами [30].

Нещодавні дослідження продемонстрували, що зміни в системі RANKL/OPG можуть бути відповідальні за втрату кісткової тканини у пацієнтів з стеатогепатозом. Плазмові рівні OPG і RANKL корелюють з МЩКТ та активністю жирового наповнення гепатоцитів [31]. У дослідженнях було продемонстровано, що рівень OPG у плазмі крові хворих на гепатостеатоз був підвищений у 2,1 рази. Збільшення рівня OPG може становити постійну гомеостатичну відповідь, яка намагається «повернути назад» RANKL- або ФНП- $\alpha$ -керований остеокластогенез, впливаючи таким чином на підтримку нормальної маси кісток. Однак підвищені рівні цитокінів зумовлюють хронічне запалення в печінці, одночасно змінюючи співвідношення RANKL/OPG [32].

**Висновки.** Таким чином, кісткова тканина виступає органом-мішенню при хронічних патологіях печінки,

на який спрямована запальна агресія та накладають відбиток численні біохімічні, метаболічні та гормональні порушення, тому пацієнти з ХЗП становлять групу ризику розвитку вторинного остеопорозу. Це зумовлює необхідність формування груп спостережень та розробки спеціальних реабілітаційних заходів. Висока частота розвитку ускладнень із боку кісткової системи вимагає особливої майстерності від лікаря-гепатолога

у знаннях не тільки основної патології, а й у ранньому розпізнаванні остеопорозу та призначенні адекватних лікувальних засобів, здатних запобігти ускладненням у вигляді остеопоротичних переломів та покращити якість життя пацієнтів. На перспективу залишається відкритим питання призначення гормональної терапії для гепатологічних пацієнтів з генетичною схильністю до остеопорозу або з ранніми клінічними його проявами.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Vachliotis ID, Anastasilakis AD, Goulas A, Goulis DG, Polyzos SA. Nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis: A potential association with therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(9):1702-1720. doi:10.1111/dom.14774
- Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1879-1891. Published 2018 Oct 4. doi:10.2147/CIA.S170533
- Lim WH, Ng CH, Ow ZGW, et al. A systematic review and meta-analysis on the incidence of osteoporosis and fractures after liver transplant. *Transpl Int.* 2021;34(6):1032-1043. doi:10.1111/tri.13863
- Pugliese N, Arcari I, Aghemo A, Lania AG, Lleo A, Mazziotti G. Osteosarcopenia in autoimmune cholestatic liver diseases: Causes, management, and challenges. *World J Gastroenterol.* 2022;28(14):1430-1443. doi:10.3748/wjg.v28.i14.1430
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis en la cirrosis hepática [Osteoporosis in liver cirrhosis]. *Gastroenterología y hepatología.* 2012;35(6):411-420. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.01.017>
- Yarema N, Kotsiuba O, Krytskyy T, Marushchak M, Krynytska I. Peculiarities of arterial hypertension in postmenopausal women with bone mineral density disorders and dyslipidemia. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* 2020;48(283):5-9. (In Ukrainian)
- Mialiuk OP, Babyak O., Sabadishin RO, Danilyuk AP, Pasternak AA. Change the indications of lipid peroxidation and antioxidant system in the liver of the eyelids in the case of the Mexidol drug test against aphids, experimental obesity and bronchial asthma. *Bulletin of medical and biological records* 2021;4:64-68. (In Ukrainian)
- Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2010;503(1):84-94. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.05.030>
- Yang L, Yang CQ. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2021;29(3):204-208. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20210208-00078
- Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients.* 2022;14(19):4148. Published 2022 Oct 6. doi:10.3390/nu14194148
- Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage ii-a. *Georgian medical news.* 2017;(267):43-48. (In Ukrainian)
- Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4270. Published 2019 Aug 31. doi:10.3390/ijms20174270
- Yang YJ, Kim DJ. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2604. Published 2021 Mar 5. doi:10.3390/ijms22052604
- Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; June 21. 2020.
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2018;38(5):776-785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
- Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(9):2382. Published 2022 Apr 24. doi:10.3390/jcm11092382
- Hidalgo DF, Boonpheng B, Sikandar S, Nasr L, Hidalgo J. Chronic Liver Disease and the Risk of Osteoporotic Fractures: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2020;12(9):e10483. Published 2020 Sep 16. doi:10.7759/cureus.10483
- Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):128-135. doi:10.1177/2042018816641351
- Kizilgul M, Ozcelik O, Delibasi T. Bone health and vitamin D status in alcoholic liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35(4):253-259. doi:10.1007/s12664-016-0652-1
- Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):76-86. doi:10.14218/JCTH.2019.00051
- Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):544-552. doi:10.3803/EnM.2021.301
- Ignatiev A, Turchin N, Ermolenko T, Manasova G, Prutiyan T. *Georgian Med News.* 2020;(303):93-97.
- Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* 2011;35(6-7):438-445. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.03.007>
- Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):893-899. doi:10.1007/s00296-009-1071-8
- Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology.* 2007;46(4):1271-1278. doi:10.1002/hep.21852
- Maalouf NM, Sakhaee K. Treatment of osteoporosis in patients with chronic liver disease and in liver transplant recipients. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(6):456-463. doi:10.1007/s11938-006-0002-y

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

27. Belizaire R, Wong WJ, Robinette ML, Ebert BL. Clonal haematopoiesis and dysregulation of the immune system [published online ahead of print, 2023 Mar 20]. *Nat Rev Immunol*. 2023;10.1038/s41577-023-00843-3. doi:10.1038/s41577-023-00843-3
28. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic Manifestations in Autoimmune Liver Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):65-87. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.008
29. Irshad M, Gupta P, Irshad K. Immunopathogenesis of Liver Injury During Hepatitis C Virus Infection. *Viral Immunol*. 2019;32(3):112-120. doi:10.1089/vim.2018.0124
30. Adams DH, Ju C, Ramaiah SK, Uetrecht J, Jaeschke H. Mechanisms of immune-mediated liver injury. *Toxicol Sci*. 2010;115(2):307-321. doi:10.1093/toxsci/kfq009
31. Stolina M, Guo J, Faggioni R, Brown H, Senaldi G. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses. *Clin Immunol*. 2003;109(3):347-354. doi:10.1016/j.clim.2003.09.001
32. Nasi M, Pinti M, De Biasi S, et al. Aging with HIV infection: a journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt B):329-333. doi:10.1016/j.imlet.2014.06.012

Надійшла до редакції 10.08.2023 р.

Прийнята до друку 04.09.2023 р.

Електронна адреса для листування oksankamp@ukr.net.