



2-е МЕСТО В КОНКУРСЕ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ НОГР ЗА 2010 г.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Топчиева О. Н.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные исследования МПКТ у 106 больных циррозом печени. Основная группа обследованных больных представлена больными ЦП алкогольной этиологии — 37,7% и первичным билиарным циррозом печени — 35,8%. У 68,9% больных установлен дефицит МПКТ, у 24,6% — на уровне остеопороза. Выявлено влияние этиологии заболевания на частоту остеопении и локализацию остеопороза. Проведен анализ зависимости частоты остеопении и /или остеопороза от популяционных факторов риска, длительности заболевания, класса печеночной недостаточности по Чайлд-Пью. Выполнена сравнительная оценка эффективности лечения нарушений МПКТ активным метаболитом витамина D₃ — альфа-кальцидолом и препаратами из группы бисфосфонатов.

Ключевые слова: цирроз печени; остеопороз; остеопения.

SUMMARY

The article presents research data of BMD in 106 patients with liver cirrhosis. The core group of examined patients presented with LC patients the etiology of alcohol — 37.7% and primary biliary cirrhosis — 35.8%. In 68.9% of patients with established deficits of bone mineral density, by 24.6% — at the level of osteoporosis. Was detected influence of the etiology of the disease on the frequency of osteopenia and osteoporosis containment. Was made analysis of dependence of the frequency of osteopenia, and/or osteoporosis of population risk factors, duration of disease, grade of liver failure on the Child-Pugh. A comparative assessment of the effectiveness treatment of disorders of BMD active metabolite of vitamin D₃ — alpha caltsidol and drugs from the group of bisphosphonates

Keywords: liver cirrhosis; osteoporosis; osteopenia.

Печеночная остеодистрофия объединяет два основных нарушения структуры костной ткани у больных циррозом печени (ЦП): снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) — остеопению, остеопороз — и остеомалацию. Остеопороз и остеопения выявляются значительно чаще, чем остеомалация: по данным литературы, у 20–100% больных ЦП [1–5]. Остеомалация развивается, как правило, только при присоединении к ЦП синдрома нарушенного всасывания [6; 29].

Этиология и патогенез развития печеночной остеодистрофии многогранен и включает в себя участие множества факторов и механизмов, которые возникают и воздействуют одновременно, и часть из них запускает «порочный круг» [7]. Однако, несмотря на имеющиеся известные данные по этому вопросу, все же остается множество нерешенных клинических задач.

На развитие остеопении, безусловно, влияют популяционные факторы: возраст, менопауза (физиологическая или хирургическая), гипогонадизм (который может развиваться как осложнение цирроза печени), снижение ИМТ, прием алкоголя, нарушение питания [8–12]. Но не меньшее значение имеют и факторы риска, являющиеся следствием цирроза печени: нарушение метаболизма D₃, недостаточность остеопротегерина (OPG), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1).

Формирование фиброза в печеночной ткани приводит к нарушению механизмов синтеза данных веществ [14–19]. Отложение железа, увеличение продукции цитокинов вследствие хронического воспалительного процесса в печени также приводит к развитию нарушений структуры костной ткани [11–12]. Нельзя не упомянуть о генетической предрасположенности больных первичным

билиарным циррозом к развитию нарушения МПКТ в связи с имеющимися определенными аллелями гена, кодирующего рецептор к витамину D₃, эстрогенам [21–28]. Наличие у больных хронической патологией печени гипербилирубинемии за счет непрямой фракции, гипоальбуминемии, холестаза также способствует усилению резорбции кости [5]. Проведение кортикостероидной, диуретической терапии оказывает отрицательный эффект в отношении метаболизма костной ткани.

Однако, до конца неясно, в какой степени указанные факторы оказывают влияние на снижение минеральной плотности костной ткани при циррозе печени. Не установлено, существует ли и насколько выражена зависимость между снижением МПКТ, локализацией патологического процесса в скелете от этиологии цирроза, степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности, длительности и активности заболевания. Проведенные ранее исследования на данную тему немногочисленны, а результаты иногда противоречивы. Нет также четких рекомендаций по профилактике снижения МПКТ и лечению остеопении. Все эти факты обуславливают актуальность научно-практических исследований по данной проблеме.

Цель данного исследования — установить частоту нарушения МПКТ у больных ЦП, изучить влияние основных клинических характеристик на проявление этих нарушений и определить основную локализацию снижения МПКТ в костях скелета, способы коррекции потерь МПКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 106 больных, страдающих циррозом печени различной этиологии и длительности заболевания. Среди них 79 (74,5 ± 4,2%) женщин, 57 (72,2 ± 5,0%) из них находились в менопаузе, и 27 (24,5 ± 4,2%) мужчин. Средний возраст составил 55,3 ± 12,4 года у женщин, 51,3 ± 7,3 — у мужчин. Этиология цирроза печени среди обследованных больных распределялась следующим образом: первичный билиарный цирроз выявлялся у 38 (35,8 ± 4,7%) пациентов, алкогольный цирроз — у 40 (37,7 ± 4,7%), цирроз печени другой этиологии (вирусной, смешанной (алкогольной и вирусной), болезнь Вильсона — Коновалова, неуточненной этиологии) — у 28 (26,5 ± 4,3%). Длительность заболевания у 40 (37,7 ± 4,7%) больных составила более 5 лет, у 66 (62,3 ± 4,7%) — менее 5 лет. При анализе печеночно-клеточной недостаточности по шкале Чайлд-Пью, класс А был установлен у 61 (57,5 ± 4,8%) пациента, класс В — у 26 (24,5 ± 4,2%), класс С — у 19 (18,0 ± 3,7%). При обследовании больных учитывались такие клинические характеристики, как индекс массы тела (ИМТ) и наличие переломов в анамнезе (табл. 1).

Для оценки минеральной плотности костной ткани всем больным проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия DEXA (Lunar DPX21200) в области поясничного отдела

позвоночника и шейки бедренной кости, представляющая собой трансмиссию потока фотонов двух энергетических уровней рентгеновского излучения через кость к детектору с анализатором, подсчитывающим результаты сканирования. Оценка МПКТ больных проводилась по двум критериям: критерий T — сравнение выявленной МПКТ больного с нормой, соответствующей пику костной массы (в 30–35 лет), и критерий Z, соответствующий нормальному значению МПКТ в данной возрастной подгруппе. Результаты выражались в стандартных квадратичных отклонениях (SD): снижение T-критерия от –1,0 до –2,5 SD соответствовало остеопении, снижение T-критерия меньше –2,5 SD — остеопорозу.

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи прикладных статистических программ Statistica 6,0 и Biostat. Уровень значимости ошибки (вероятность ошибки I рода) считали достоверным при $\alpha \leq 0,05$ при чувствительности (вероятности ошибки II рода) $\beta = 0,8$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе анализа полученных данных минеральной плотности костной ткани все обследуемые больные были разделены на три группы. В первую вошли больные с остеопорозом хотя бы в одном из исследуемых отделов, во вторую — соответственно с остеопенией, в третью — больные без нарушений минеральной плотности костной ткани.

В ходе обследования у 47 (44,3 ± 4,8%) больных была выявлена остеопения, у 26 (24,6 ± 4,2%) — остеопороз, у 33 (31,1% ± 4,5) изменений в минеральной плотности костной ткани не установлено.

Таким образом, у больных с циррозами печени снижение МПКТ обнаружено у 68,9% (62,2–81,8; CI 95%). Остеопения и остеопороз у женщин встречались у 76% обследованных, что было достоверно чаще, чем среди мужчин — 48,1%, $p < 0,01$. Среди женщин достоверно чаще (82,5%) снижение МПКТ отмечалось в группе женщин в менопаузе по сравнению с больными женского пола с сохраненной менструальной функцией, у которых снижение МПКТ встречалось в 59,1% ($p = 0,05$). Средний возраст женщин и мужчин с остеопенией и остеопорозом достоверно не отличался от группы обследованных с сохраненной МПКТ. Однако между возрастом и критерием T отмечалась достоверная обратная корреляционная зависимость: $r = -0,42$; $p < 0,05$ (поясничный отдел позвоночника) и $r = -0,33$, $p < 0,005$ (шейка бедра) (см. рис. 1). Между критерием Z, отражающим связанные с возрастом снижения МПКТ, и возрастом больных не отмечалось достоверной корреляционной зависимости. Отмечалось наличие достоверной взаимосвязи между длительностью заболевания и частотой развития остеопороза и остеопении: среди больных с длительностью цирроза менее 5 лет снижение МПКТ встречалось в 60,6% случаев, а при длительности более 5 лет — уже у 82,9% больных ($\chi^2 = 5,3$; $p = 0,029$).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ		
	Количество больных, N = 106	$p \pm s_p, \%$
Пол		
Женщины	79	$74,5 \pm 4,2$
В том числе в менопаузе	57	$72,2 \pm 5,0$
Мужчины	27	$24,5 \pm 4,2$
Средний возраст ($M \pm m$), лет		
Женщины	$55,3 \pm 12,4$	
Мужчины	$51,3 \pm 7,3$	
Этиология цирроза		
ПБЦ	38	$35,8 \pm 4,7$
Алкогольный	40	$37,7 \pm 4,7$
Другая	28	$26,5 \pm 4,3$
Длительность заболевания		
Менее 5 лет	66	$62,3 \pm 4,7$
Более 5 лет	40	$37,7 \pm 4,7$
Класс ПН по Чайлд-Пью		
A	61	$57,5 \pm 4,8$
B	26	$24,5 \pm 4,2$
C	19	$18,0 \pm 3,7$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)		
Менее 18,5	1	
18,5–23	28	$26,4 \pm 4,3$
Более 23	77	$72,6 \pm 4,3$
Переломы в анамнезе		
Больных с переломами	23	$21,7 \pm 4,0$
Переломов	34	
Переломов на 1 больного	1,5	
ВРВП		
0-я степень	49	$46,3 \pm 4,8$
1-я степень	26	$24,5 \pm 4,2$
2-я степень	23	$21,7 \pm 4,0$
3-я степень	7	$6,6 \pm 2,4$
4-я степень	1	$0,9 \pm 2,8$

Этиология цирроза печени также влияла на распространенность остеопороза и остеопении. Среди больных с ПБЦ снижение минеральной плотности костной ткани встречалось у 97,4% обследованных, в то время как среди больных с алкогольным циррозом печени остеопороз и остеопения были обнаружены у 45% ($p < 0,01$). Нам не удалось обнаружить взаимосвязи между степенью печеночной недостаточности по Чайлд-Пью и снижением минеральной плотности костной ткани.

Увеличение распространенности остеопороза и остеопении у больных циррозом печени в зависимости от ИМТ не было обнаружено, возможно, это обусловлено увеличением веса больных за счет наличия отечно-асцитического синдрома, что приводит к некорректному расчету ИМТ.

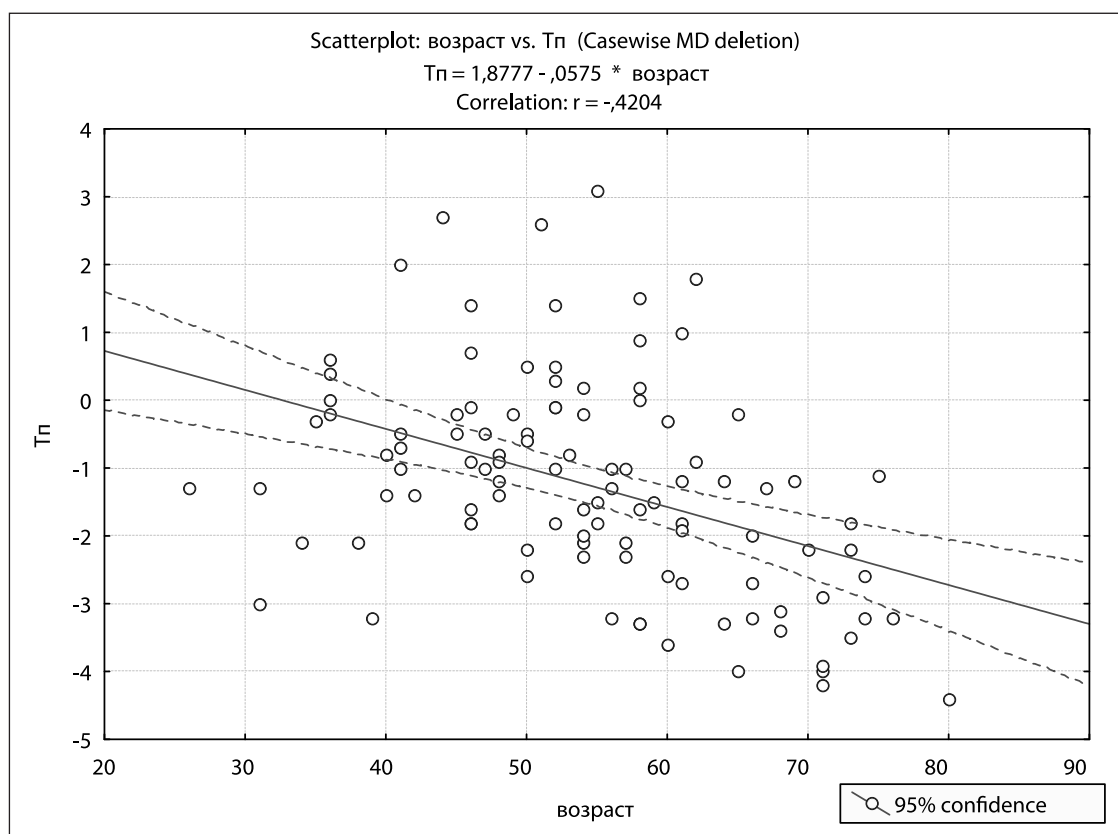
У больных циррозом печени потеря плотности костной ткани в области поясничных позвонков (табл. 2) отмечалась у 86,3% пациентов со сниженной МПКТ, изолированная остеопения поясничного отдела позвоночника диагностирована у 25 (34,2%) больных с циррозом печени, средний критерий $T = -1,5 \pm 0,4$; в сочетании с остеопенией бедра у 13 (17,8%) средний критерий T позвоночника = $-1,8 \pm 0,4$; средний критерий T шейки бедра = $-1,6 \pm 0,5$.

У 35,6% больных с ЦП МПКТ снижалась до уровня остеопороза. У 7 (9,6%) из них отмечалось сочетание остеопороза позвоночника с остеопорозом бедра, средний критерий T позвонков = $-3,8 \pm 0,6$, средний критерий T шейки бедра = $-3,0 \pm 0,4$; у 12 (16,4%) больных остеопороз позвоночника развивался одновременно с остеопенией шейки бедра, средний критерий T позвонков = $-3,1 \pm 0,3$, средний критерий T шейки бедра = $-1,6 \pm 0,3$; и 5 (6,8%) больных страдали остеопорозом позвоночника без снижения МПКТ в области бедра, средний критерий T позвонков = $-3,1 \pm 0,3$.

Потеря МПКТ в шейке бедра встречалось достоверно реже, чем в позвоночнике, снижение критерия T в этой области отмечалось у 58,9% ($p < 0,01$). Изолированная остеопения шейки бедренной кости выявлена у 9 (12,3%) пациентов, (средний критерий $T = -1,3 \pm 0,2$); остеопороз шейки бедра в сочетании с остеопенией позвоночника — у 2 (2,7%): средний критерий T шейки бедра = $-2,7 \pm 0,2$, средний критерий T позвонков = $-2,1 \pm 0,4$. Случаев изолированного остеопороза шейки бедра среди обследованных нами больных не отмечалось.

При анализе локализации остеопороза и /или остеопении у больных с различной этиологией заболевания была выявлена следующая особенность: у 24 из 26 больных с ПБЦ со сниженной МПКТ отмечалось поражение позвоночника и только у 2 больных отмечалось поражение шейки





Взаимосвязь между возрастом больных циррозом печени и МПКТ (по критерию T) в позвоночнике

бедр, достоверность разницы по критерию Фишера составила $p < 0,001$. У больных с алкогольным циррозом печени и в группе больных с циррозом печени другой этиологии достоверной разницы по локализации остеопороза и остеопении не было выявлено.

Дефицит эстрадиола среди больных женского пола с сохраненной менструальной функцией с диагностированным остеопорозом/osteопенией встречался достоверно чаще — в $88,9 \pm 10,5\%$ случаев, по сравнению с больными в менопаузе: у них снижение эстрадиола установлено в $60,7 \pm 9,2\%$ случаев ($p < 0,05$).

Среди больных мужского пола со сниженной МПКТ дефицит эстрадиола выявлен у большей части обследованных — $85,7 \pm 13,2\%$, дефицит тестостерона — у $14,3 \pm 13,2\%$.

Вторичный гиперпаратиреоз установлен у $50 \pm 7,5\%$ обследованных со сниженной МПКТ; у остальных $50 \pm 7,5\%$ больных значение ПТГ было в норме ($p < 0,05$).

Снижение уровня метаболита гормона $D_3-25\text{OH}D_3$ (гидрохолекальциферол) ниже нормы выявлено у $54,1 \pm 8,2\%$ обследованных больных с остеопорозом/osteопенией ($p = 0,636$). Значение кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2D_3$) ниже нормы установлено у $28,6 \pm 10,3\%$ обследованных с нарушенной МПКТ ($p = 0,031$).

Значение кальцитонина выше нормы выявлено у $45,9 \pm 8,2\%$ обследованных с остеопорозом/osteопенией; у оставшихся $54,1\%$ уровень гормона в норме, $p < 0,05$.

Повышенное содержание фактора некроза опухоли (TNF- α) в крови установлено у $26,7 \pm 6,6\%$ лиц со сниженной МПКТ, $p < 0,05$.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПКТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Для лечения были отобраны 40 больных с различной степенью нарушения МПКТ. Курс терапии проводился в течение 6 месяцев, после его окончания повторно выполнена денситометрия. Больные были поделены на две группы: первая, состоящая из 22 человек, получала препарат витамина D_3 — Альфакальцидол (по 2 мкг/сут), вторая группа, включавшая 18 больных, принимала бисфосфонаты: Бонвиву (ибандроновая кислота 150 мг) по 1 табл. раз в месяц, в комбинации с витамином D_3 , и фосаванс (алендроновая кислота 70 мг + витамин D_3 70 мкг) по 1 табл. раз в неделю. Дополнительно все больные ежедневно получали препараты кальция в дозе 500 мг.

Анализ эффективности терапии по каждому исследуемому отделу скелета проводился отдельно. Увеличение T-критерия через 6 месяцев терапии на $0,1 SD$ и выше оценивалось как положительный результат, а уменьшение T на $0,1 SD$ и более — отрицательный. Также учитывалось отсутствие динамики T-критерия на фоне лечения. В табл. 3 представлены результаты лечения.

У больных, получавших витамин D_3 и кальций, увеличение МПКТ в области поясничных позвонков

Таблица 2

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (N = 73)		
Остеопения, из них:	Количество больных N = 47	$p \pm s_p, \%$
изолированная остеопения позвоночника	25	$53,2 \pm 7,3$
изолированная остеопения бедра	9	$19,1 \pm 5,7$
сочетанное поражение позвоночника и бедра	13	$27,7 \pm 4,9$
Остеопороз, из них:	N = 26	
изолированный остеопороз позвоночника	5	$19,2 \pm 7,7$
остеопороз позвоночника + остеопения бедра	12	$46,2 \pm 9,8$
остеопороз бедра + остеопения позвоночника	2	$7,7 \pm 5,2$
остеопороз обоих отделов	7	$26,9 \pm 8,7$

Таблица 3

ДИНАМИКА МПКТ В ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКАХ И ШЕЙКЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, %			
	↑ МПКТ	МПКТ без изменений	↓ МПКТ
Витамины D ₃ + Ca			
T L1 — L4	63,6	9,1 ($p < 0,05^1$)	27,3
T шейки бедренной кости	45,4	18,2 ($p > 0,05^2$)	36,4
Бисфосфонаты + Ca			
T L1 — L4	77,8	11,1 ($p < 0,05^1$)	11,1
T шейки бедренной кости	44,4	11,1 ($p > 0,05^2$)	44,4

Примечание: $p < 0,05^1$ — разница значений МПКТ в поясничных позвонках на фоне приема витамина D₃ и бисфосфонатов во всех случаях была достоверной.
 $p > 0,05^2$ — разница показателей МПКТ шейки бедренной кости после приема витамина D₃, бисфосфонатов недостоверна.

выявлено у 63,6%, а среди больных, лечившихся бисфосфонатами с кальцием, рост МПКТ установлен у 77,8% ($p > 0,05$). В области шейки бедренной кости, после завершения курса лечения, повышение МПКТ составило 44,4% у больных, принимавших альфакальцидол, и 45,5% — для принимавших бисфосфонаты.

Проведенное нами исследование показало, что для больных ЦП характерна более высокая распространенность, чем в популяции. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в других регионах России, в возрастной группе, сопоставимой с группой обследованных нами больных, остеопения составляла 25–37,9% у женщин и 22,5–30% у мужчин [29–31]. Этиология заболевания, его длительность оказывают влияние на частоту остеопении и остеопороза и его локализацию. Результаты денситометрии, проведенной в группе больных циррозом печени, позволяют сделать следующее заключение:

- Для больных циррозом печени характерна высокая распространенность остеопороза и остеопении. Наибольшему риску развития этого осложнения подвержены больные первичным билиарным циррозом печени.
- На снижение МПКТ у больных циррозом печени влияют не только популяционные факторы риска, но и длительность заболевания.
- Этиология заболевания влияет на локализацию изменений в костной ткани. У больных ПБЦ преимущественно поражается трабекулярная костная ткань, а у больных с алкогольным циррозом печени — в равной степени трабекулярная и кортикальная костная ткань.
- В патогенезе нарушения регуляции обмена в костной ткани у больных с хроническими заболеваниями печени, приводящего к развитию остеопении и остеопороза, играют роль снижение уровня эстрогенов, дефицит витамина



Д, повышенная продукция ПТГ и провоспалительных цитокинов.

- Эффективность терапии препаратами витамина D в течение 6 месяцев приема достигает 63,6% в области поясничных позвонков,

а лечение бисфосфонатами — 77,8%. На область бедра витамин D и бисфосфонаты обладают практически равным положительным эффектом — 45,5 и 44,4% эффективности увеличения МПКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matloff D. S., Kaplan M. M., Neer R. M., Goldberg M. T. et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D treatment //Gastroenterology.—1982.—№ 83. — P. 97–102.
2. Herlong H. F., Recker R. R., Maddrey W. C. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D// Gastroenterology.—1982. — № 83.—P. 103–108.
3. Cuthbert J. A., Pak C. Y., Zerwekh J. E., Glass K. D. et al. Bone disease in Primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turn over// HEPATOLOGY. — 1984. — № 4.—P. 1–8.
4. Stellon A. J., Webb A., Compston J. E. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid- treated chronic active hepatitis//Gut.—1988. — № 29.—P. 378–384.
5. Lalor B. C., France M. W., Powell D., Adams P. H. et al. Bone and Mineral metabolism and chronic alcohol use//Q. J. Med. — 1986. — № 59.—P. 497–511.
6. Rouillard S., Lane N. E. Hepatic Osteodystrophy/Hepatology. — 2001. — № 33. V. 1.
7. Technical Review on Osteoporosis in Hepatic Disorders. This literature review and the recommendations therein were prepared for the American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. The paper was approved by the Committee on March 1, 2003, and by the AGA Governing Board on July 25, 2003.
8. Bell H., Raknerud N., Falch J. A., Haug E. Inappropriately low levels of Gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis//Eur J Endocrinol. — 1995. — № 132.—P. 444–449.
9. Bagur A., Mautalen C., Findor J., Sorda J. et al. Risk factors for the Development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with Primary biliary cirrhosis//Calcif Tissue Int.—1998. — № 63.—P. 385–390.
10. Pignata S., Daniele B., Galati M. G., Esposito G. et al. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma// Eur J Gastroenterol Hepatol.—1997. — № 9.—P. 283–286.
11. Chappard D., Plantard B., Fraisse H., Palle S. et al. Bone changes in alcoholic cirrhosis of the liver. A histomorphometric study// Pathol Res Pract. — 1989. — № 18.—P. 480–485.
12. Baran D. T., Teitelbaum S. L., Bergfeld M. A. Effects of alcohol ingestion on bone and mineral metabolism in rats//Am J Physiol. — 1980. — № 238.—P. 507–510.
13. Olsson R., Mattson L. A., Obrant K., Mellstrom D. Estrogen-progesterone therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis // Liver. — 1999.—№ 19.—P. 188–192.
14. Eriksen E. F., Kassem M., Langdahl B. Growth hormone, insulin-like Growth factors and bone remodeling//Eur J Clin Invest. — 1996. — № 26.—P. 525–534.
15. Slootweg M. C., Hoogerbrugge C. M., dePoorter T. L., Duursma S. A. et al. The presence of classical insulin-like growth factor (IGF) type-I and-II receptors on mouse osteoblasts: autocrine/paracrine growth effects of IGFOs? // J Endocrinol. — 1990. — № 125.—P. 271–277.
16. Cemborain A., Castilla-Cortazar I., Garcia M., Quiroga J. et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: Beneficial effects of IGF-I treatment//J Hepatol. — 1998. — № 28.—P. 122–131.
17. Schimpf R. M., Lebre D., Donadieu M. Somatomedin production in normal adults and cirrhotic patients//Acta Endocrinol. — 1977.—; № 86.—P. 355–362.
18. Hattori N., Urahachi H., Ikekubo K., Ishihara T. et al. //Serum growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I and growth hormone in patients with liver cirrhosis// Metab Clin Exp.—1992. — № 41.—P. 377–381.
19. Gallego-Rojo F. J., Gonzalez-Calvin J. L., Munoz-Torres M., Mundi J. L. et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turn over marker in viral cirrhosis// HEPATOLOGY.—1998. — № 28.—P. 695–699.
20. Mitchinson H. C., Malcolm A. J., Bassendine M. F., James O. F. Metabolism bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation// Gastroenterology. — 1988. — № 94.—P. 463–470.
21. Guanabens N., Pares A. M. L., Brancos A., Piersa C. et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis//Am J Gastroenterol. — 1990. — № 85.—P. 1356–1362.
22. Crippin J. S., Jorgensen R. A., Dickson E. R., Lindor K. D. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment// Am J Gastroenterol. — 1994. — № 89.—P. 47–50.
23. Springer J. E., Cole D. E. C., Rubin L. A., Cauch-Dudek K. et al. Vitamin-D receptor genotypes as independent cirrhosis//Gastroenterology. — 2000. — № 118.—P. 145–151.
24. Simonet W. S., Lacey D. L., Dunstan C. R., Kelley M. et al. Osteoprotegerin: a novel secret involved in the regulation of bone density//Cell.—1997. — № 89.—P. 309–319.
25. Adler R. A., Rosen C. J. Glucocorticoids and osteoporosis//Endocrinol Metab. Clin. — 1994. — № 23.—P. 641–654.
26. Hay J. E. Bone disease in liver transplant recipients// Gastroenterol Clin North Am. — 1993. — № 22.—P. 337–349.
27. Gallego-Rojo F. J., Gonzalez-Calvin J. L., Munoz-Torres M., Mundi J. L. Continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation// Liver Transpl. Surg. — 1999. — № 5.—P. 407–413.
28. Shiomi S., Masaki K., Habu D., Takeda T. et al. Calcitriol for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis // J. Gastroenterol. — 1999.— № 34.—P. 241–245.
29. McCaughan G. W., Feller R. B. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors and management//Dig. Dis.—1994. — № 12.—P. 223–231.
30. Diamond T. H., Stiel D., Lunzer M., McDowall D. et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease// Gastroenterology —1989. — № 96.—P. 213–221.