

МИНЕРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ



© А.М. Горбачева^{1*}, Е.Е. Бибик¹, А.А. Лавренюк¹, А.К. Еремкина¹, И.Н. Тихонов², Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Хронические заболевания печени относятся к значимым проблемам здравоохранения во всем мире, а их последствия обуславливают развитие различных минеральных нарушений, которые встречаются у 75% пациентов. Среди минеральных нарушений, развивающихся при хронических заболеваниях печени, наибольшее клиническое значение имеет остеопороз (до 30% больных). Переломы случаются, по разным данным, у 7–35% пациентов. Существует представление о целом ряде механизмов, влияющих на состояние минерального обмена при хронических заболеваниях печени: от нарушения метаболизма витамина D до синтеза провоспалительных цитокинов и функции кишечной микробиоты. На сегодняшний день эти процессы остаются недостаточно изученными: так, не до конца ясны аспекты, касающиеся функционирования околощитовидных желез при хронических заболеваниях печени; нет четкого представления о преобладающих процессах в костной ткани (анти- или прорезорбтивных). Это обуславливает несовершенство профилактических и терапевтических подходов при минеральных нарушениях вследствие хронических заболеваний печени и необходимости дальнейших исследований в этом направлении. Первая часть настоящего обзора посвящена вопросам эпидемиологии и патофизиологии нарушений минерального обмена при данных состояниях; вторая часть обзора будет касаться современных терапевтических подходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени; остеопороз; витамин D.

MINERAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE. PART 1: EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

© Anna M. Gorbacheva^{1*}, Ekaterina E. Bibik¹, Anastasia A. Lavreniuk¹, Anna K. Eremkina¹, Igor N. Tikhonov², Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic liver disease is a significant public health problem worldwide, and its consequences lead to the development of various mineral disorders, which occur in 75% of patients. Osteoporosis (up to 30% of patients) has the greatest clinical significance among the mineral disorders that develop in chronic liver disease. Fractures occur, according to different data, in 7–35% of patients. There are number of mechanisms influencing the state of mineral metabolism in chronic liver diseases: from the disturbance of vitamin D metabolism to the synthesis of pro-inflammatory cytokines and the function of intestinal microbiota. To date, these processes remain insufficiently studied: for example, aspects concerning the functioning of parathyroid glands in chronic liver diseases are not completely clear; there is no clear idea about the predominant processes in bone tissue (anti- or proresorptive). This determines the imperfection of prophylactic and therapeutic approaches in mineral disorders due to chronic liver diseases and the need for further research in this direction. The first part of this review focuses on the epidemiology and pathophysiology of mineral metabolism disorders in these conditions; the second part of the review will focus on current therapeutic approaches.

KEYWORDS: liver cirrhosis; osteoporosis; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) относится к значимым проблемам здравоохранения во всем мире. В структуре смертности он занимает 11-е место, а в структуре заболеваемости — 15-е, в 2017 г. хронические заболевания печени стали причиной смерти 1,32 млн людей. Важно, что если раньше ведущими причинами ЦП были вирусные гепатиты, то в настоящее время все большую долю занимают алкогольный ЦП и цирроз вследствие жировой болезни

печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией (МАЗБП), частота которой увеличивается стремительно. Прежде всего это связано с ростом распространенности ожирения [1]. По результатам Global Burden of Disease Study — 2017 за период с 1990 до 2017 гг. смертность от ЦП в России увеличилась с 9,6 до 24,3/100 тыс. населения [2].

Хроническая печеночная недостаточность, в свою очередь, является одной из вторичных причин остеопороза [3, 4]. Распространенность остеопороза среди пациентов

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



с ЦП достигает 12–55%, что значительно превышает популяционные показатели [5]. Более того, до 40% пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) переносят переломы различных локализаций [6, 7].

Тем не менее проспективные или интервенционные исследования, посвященные патологии минерального обмена у больных с ХЗП, крайне скудны.

В настоящем обзоре будут рассмотрены имеющиеся современные данные о патологии минерального обмена у пациентов с ХЗП.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ ХЗП

По данным современных исследований, почти у 75% пациентов с ХЗП развиваются те или иные костные нарушения. Их высокая распространенность привела к возникновению термина «печеночная остеодистрофия», определяющая изменения костной ткани у пациентов с ХЗП, которые в конечном итоге приводят к снижению ее минеральной плотности (МПК), нарушению трабекулярной архитектуры и/или геометрии кости. Независимо от этиологии, распространенность и тяжесть (остеопения или остеопороз) печеночной остеодистрофии положительно коррелирует с продолжительностью и тяжестью ХЗП. Наиболее высокая частота переломов отмечается у пациентов с терминальными стадиями ХЗП, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями печени и непосредственно после ортотопической трансплантации печени (ОТП), поскольку длительный прием иммунодепрессантов (глюкокортикостероидов, такролимуса), сама операция и ее осложнения негативно влияют на структуру костной ткани.

Распространенность остеопороза у пациентов с ХЗП во многом зависит от исследуемой когорты и выбранных диагностических критериев. В среднем среди пациентов с ХЗП остеопорозом страдают до 30% больных, причем чаще эта патология наблюдается при первичном билиарном холангите (ПБХ) и первичном склерозирующем холангите (ПСХ). Среди пациентов, соответствующих критериям для трансплантации печени, частота остеопороза достигает 30%. Переломы случаются, по разным данным, у 7–35% пациентов (более высокая частота наблюдается у женщин в постменопаузе, у молодых людей обоих полов и у тех, кто получает

терапию глюкокортикостероидами). У пациентов с ПБХ и ПСХ наличие переломов тел позвонков и бедренной кости ассоциировано со снижением МПК менее $-1,5$ SD по Т-критерию [8].

Часто остеопороз наблюдается у пациентов, которым выполнена трансплантация печени. Наибольшая частота переломов отмечена в течение 1 года после трансплантации (до 25–35%) [9, 10].

В российской популяции лишь единичные исследования были посвящены патологии минерального обмена у пациентов с ХЗП. Так, в работе Топчеевой О.Н. и соавт. были проанализированы результаты рентгеновской денситометрии, проведенной 75 пациентам с ЦП различной этиологии. Снижение МПК обнаружено у 72% пациентов, причем остеопения и остеопороз статистически значимо чаще встречались у женщин (77,8 против 42,8% соответственно, $p=0,01$). Важно, что среди пациентов с ПБХ снижение МПК встречалось у 96,2% обследованных, а среди пациентов с алкогольным ЦП — лишь в 47% случаев, то есть синдром холестаза оказывал влияние на состояние костной ткани. У пациентов с ЦП снижение МПК в поясничных позвонках отмечалось в 82,5% случаев, что крайне важно в аспекте развития компрессионных переломов тел позвонков [11]. В исследуемой когорте утрачивали свое ведущее прогностическое значение такие «классические» факторы риска остеопороза, как менопауза, возраст и ИМТ, при этом наибольшую значимость в отношении неблагоприятного прогноза продемонстрировали класс печеночноклеточной недостаточности по Чайлд-Пью и отклонения в показателях минерального обмена, в том числе гипомагниемия [12]. В работе Киргуевой О.И. и соавт. среди 102 мужчин с ЦП различной этиологии остеопороз был выявлен у 17%, а остеопения — у 56% больных, что статистически значимо превышало частоту снижения МПК в группе сравнения. Степень снижения МПК также зависела от этиологии ХЗП. В исследованной группе преобладали процессы по типу костной резорбции, что, по мнению авторов, было связано с гипогонадизмом, развившимся у пациентов [13].

В таблице 1 приведены суммарные сведения о частоте печеночной остеодистрофии при ХЗП различной этиологии [14].

Патогенез нарушений костно-минерального обмена при ХЗП имеет комплексный характер и будет рассмотрен в последующих разделах.

Таблица 1. Частота печеночной остеодистрофии при ХЗП различной этиологии (по [14])

Table 1. Frequency of hepatic osteodystrophy in chronic liver disease of different etiologies (by [14])

Этиология ХЗП	Частота печеночной остеодистрофии, %	95% ДИ
Первичный билиарный холангит	32,35	18,9–45,8
Первичный склерозирующий холангит	43,18	3,44–82,92
Вирусный гепатит	37,87	27,61–48,13
Вирусный цирроз	80,27	63,19–97,36
Алкогольная болезнь печени	37,87	20,61–51,17
Неалкогольная жировая болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит	45,17	24,50–66,92
Болезнь Вильсона	49,31	16,1–82,53

ПАТОГЕНЕЗ МИНЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХЗП

Метаболизм витамина D и кальций-фосфорный обмен: фундаментальные и клинические данные

Липофильный витамин D существует в двух вариантах: VitD2 (эргокальциферол) и VitD3 (колекальциферол). В организм человека витамин D поступает за счет синтеза в коже и из пищевых продуктов [15]. Субстратом для синтеза витамина D в коже является 7-дегидрохолестерол (7-ДХС) [16]. В печени происходит как синтез 7-ДХС из холестерина под действием холестерол-7 α -гидроксилазы (CYP7A1), так и его деградация до холестерина под действием 7-дегидрохолестеролредуктазы (DHCR7). В исследованиях на животных и при изучении тканей цирротической печени человека установлено, что при печенной остеодистрофии отмечается повышение экспрессии DHCR7 в печени, что приводит к усилению деградации 7-ДХС [17, 18].

При холестазах за счет снижения концентрации желчных кислот в просвете кишечника снижается и всасываемость витамина D, что часто требует больших, чем в популяции, доз для коррекции его дефицита/недостаточности [19]. В то же время имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о протективной роли витамина D в отношении повреждения гепатоцитов при холестазах [20]. Клиническое применение этих данных требует дальнейших разработок.

Для циркуляции в крови VitD и его метаболиты должны быть связаны с витамин-D-связывающим белком (DBP), который также образуется в печени. У мышей синтез DBP снижается по мере прогрессирования ХЗП [17, 18]. Таким образом, у пациентов с ХЗП может нарушаться циркуляция витамина D и его метаболитов.

В здоровой печени витамин D гидроксилируется 25-гидроксилазой (CYP2R1) и стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1) с образованием кальцидиола (25(OH)D). Экспрессия обоих ферментов снижается при фиброзе и циррозе печени [17,18]. Хотя в работе Zhao и соавт., при ЦП отмечалось только снижение экспрессии CYP27A1, но не CYP2R1 [21]. В любом случае, ожидаемо снижение концентрации кальцидиола в крови при ХЗП [14, 17, 21, 22].

В почках 25(OH)D подвергается дальнейшему гидроксилированию до биологически активного кальцитриола (1,25(OH)2D) под действием 25-гидроксивитамин D 1-гидроксилазы (CYP27B1) [23, 24]. Как 25(OH)D, так и 1,25(OH)2D дополнительно гидроксилируются 25-гидроксивитамин D 24-гидроксилазой (CYP24A1) с образованием 24,25(OH)2D и 1,24,25(OH)3D — продуктов, подлежащих выведению из организма. Zhao et al. установили, что уровень CYP24A1 у пациентов с циррозом печени повышается, что свидетельствует не только о снижении активации и циркуляции витамина D, но и об усилении его деградации у этих пациентов [14, 21].

Для реализации своих биологических эффектов кальцитриол должен связаться со своим рецептором (VDR), который образует гетеродимеры с родственными рецепторами (например, рецептором ретиноидов X) и активирует соответствующие внутриклеточные каскады [25, 25]. До сих пор мало известно о влиянии ХЗП на чувствительность клеток к 1,25(OH)2D, предполагается, что этот процесс в значительной степени регулируется

ется полиморфизмами гена VDR [26]. У здоровых людей 1,25(OH)2D способствует кишечной абсорбции кальция и фосфата [27]. У пациентов с ХЗП снижение сывороточной концентрации 1,25(OH)2D может, таким образом, препятствовать всасыванию неорганического фосфата и кальция в кишечнике и, следовательно, стимулировать их высвобождение из костного матрикса, способствуя потере МПК [14, 28].

В остеобластах 1,25(OH)2D усиливает экспрессию лиганда активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) [29]. После связывания с рецептором (RANK) на иммунных клетках RANKL индуцирует их дифференцировку в остеокласты [24,30]. Тем не менее *in vivo* витамин D и его метаболиты ингибируют остеокластогенез и, таким образом, успешно используются в лечении остеопороза [14, 31].

Имеются данные о повышении концентрации фактора роста фибробластов — 23 (ФРФ23) при ХЗП [32–34]. Увеличение уровня ФРФ23 (как и фосфора) может подавлять экспрессию ПТГ в околощитовидных железах [35, 36]. В свою очередь, снижение концентрации ПТГ может дополнительно стимулировать экспрессию FGF-23 в костных клетках [35], модулируя метаболизм витамина D как в положительную, так и в отрицательную сторону через ингибирование CYP27B1 и индукцию CYP24A1 [14, 26]. Схематически указанные процессы представлены на рисунке 1 (по [14]). Рисунок создан в сервисе Biorender.com.

Несмотря на нарушения метаболизма витамина D, развивающиеся при поражении печени, сведения о вторичном гиперпаратиреозе в этой категории пациентов лимитированы.

Fisher et al. в 2007 г. опубликовали исследование, в которое вошли 100 пациентов с нехолестатическими ХЗП [37]. Ожидаемо, у 68 человек выявлен дефицит витамина D (<50 нмоль/л), у 23 — его недостаточность (50–80 нмоль/л). При этом вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ>6,8 пмоль/л) был отмечен лишь у 16 (16%) пациентов, что в целом соответствует распространенности ВГПТ, например, в финской популяции [38]. Частота дефицита витамина D ожидаемо была значительно выше у пациентов с ЦП по сравнению с пациентами без цирроза (86,3% vs. 49,0%; $p=0,0001$). При ЦП класса С по Чайлд-Пью концентрации 25(OH)D были значительно ниже, чем при классе А (22,7 нмоль/л против 45,8 нмоль/л; $p<0,001$). Частота дефицита витамина D в этой работе соответствует результатам и других исследований [39].

В работе Narayanasamy et al. ($n=90$) ВГПТ встречался реже — в 6,7% случаев [39]; в то же время в исследовании Duarte et al. (49 пациентов с ХЗП без ЦП и 51 пациент с ЦП) повышение сывороточной концентрации ПТГ было отмечено в 42% случаев [40]. Интересной представляется работа Marek et al., которые изучали не только утренние концентрации ПТГ крови, но и оценивали площадь под кривой (AUC) уровней ПТГ в течение суток. AUC у пациентов с гепатитом была значимо больше, чем в группе здорового контроля (1201 vs. 712 пг/мл) [41].

В исследовании 2014 г. Corey et al. оценили состояние минерального обмена у 158 пациентов с ХЗП различной этиологии. Интересно, что, несмотря на высокую частоту дефицита/недостаточности витамина D, повышение концентрации ПТГ отмечалось лишь у трех (1,9%) пациентов, при этом группы, выделенные на основании

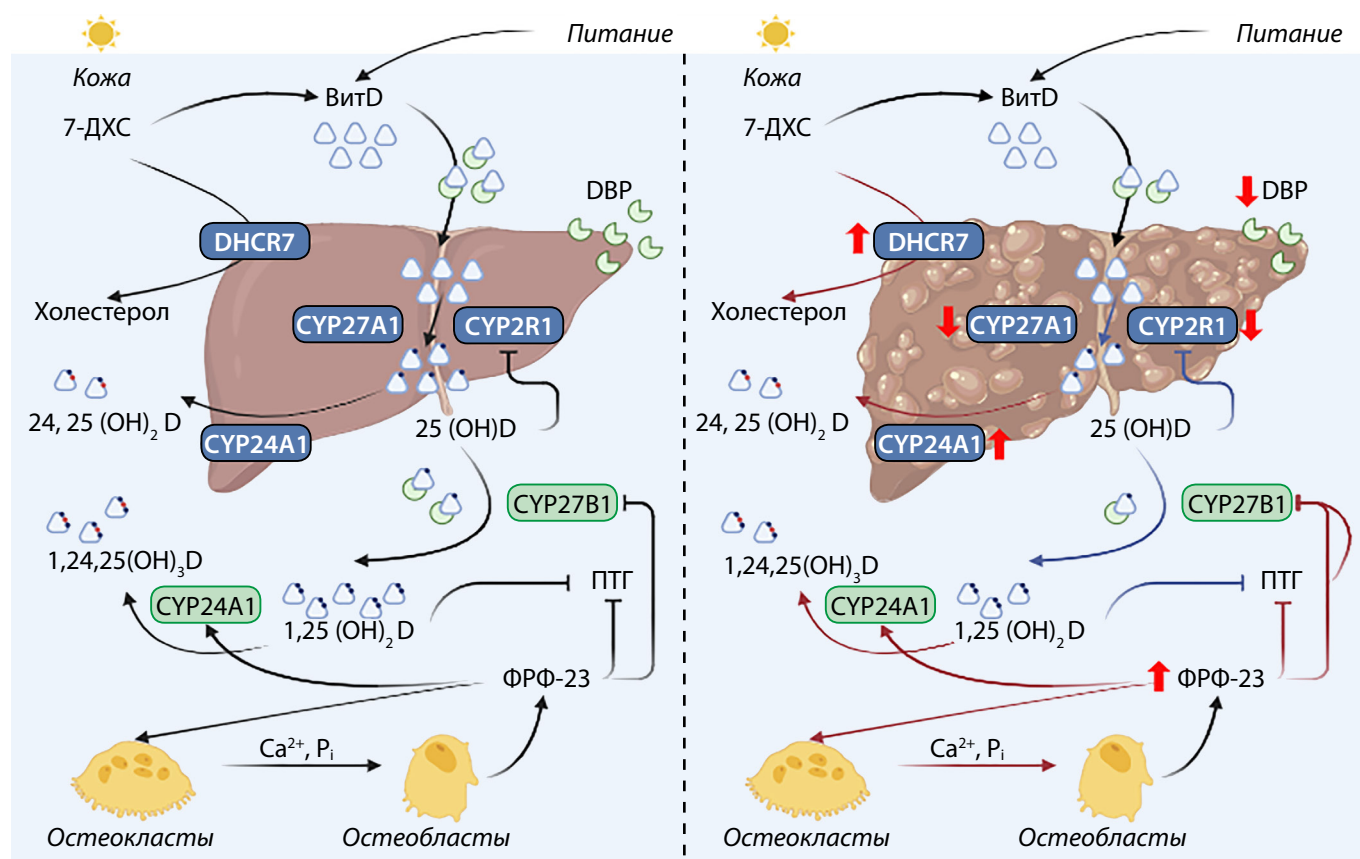


Рисунок 1. Метаболизм витамина D в норме и при хронических заболеваниях печени. Пояснения в тексте.

Figure 1: Vitamin D metabolism in normal state and in chronic liver disease. Explanations in the text.

концентрации 25(OH)D, не различались по уровням ПТГ и кальция сыворотки крови. Это может быть объяснено как относительно небольшим объемом выборки, использованием средних величин (а не медиан) при сравнении групп, так и снижением белково-синтетической функции печени, обуславливающей снижение продукции пептидного по своей природе ПТГ [42].

В исследовании Narayanasamy et al. среди 236 пациентов с ХЗП медиана концентрации ПТГ составила 21 [13; 31] пг/мл, 25(OH)D — 23 [15; 35] нг/мл, а альбумин-скорректированного кальция — 7,6 [6,3; 8,4] мг/дл (т.е. 1,9 [1,5–2,1] ммоль/л). Таким образом, несмотря на сочетание дефицита витамина D и гипокальциемии, концентрации ПТГ оставались в нижней половине референсного диапазона лаборатории, что не согласуется с классическими представлениями о функционировании околощитовидных желез и патогенезе ВГПТ [39].

В связи с этим особый интерес представляет одна из первых работ по данной проблеме, опубликованная Dibble et al. в 1981 г. Среди 25 включенных в исследование пациентов с ХЗП, по результатам костной биопсии, печеночную остеомалацию имели 9 человек (36%), из них у 5 (56%) был диагностирован ВГПТ. ПТГ в группе пациентов с остеомалацией был значительно выше, чем среди пациентов без патологии костной ткани. Результаты исследования позволяют предположить, что ВГПТ может развиваться лишь в особых группах пациентов, имеющих наиболее выраженную патологию метаболизма витамина D, что могло быть не учтено в описанных выше работах [43].

Гиперкальциемия является относительно редким явлением при ХЗП. Одним из первых упоминаний этого состояния в литературе является работа Gerhard et al., в 1987 г. описавших 16 пациентов с выраженным повышением уровня кальция крови (до 4,3 ммоль/л). Однако это были случаи ПТГ-независимой гиперкальциемии, не ассоциированной с метаболизмом витамина D и работой ОЩЖ [44].

Еще меньше данных о кальций-фосфорном обмене у пациентов, перенесших трансплантацию печени. По данным Compston et al., в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов отмечается транзиторное повышение сывороточной концентрации ПТГ. Авторы связали это с исходной уже имеющейся патологией костной ткани, в связи с чем рекомендовали лечение печеночной остеодистрофии еще до трансплантации [45]. Prytula et al. установили, что сывороточные концентрации 1,25(OH)₂D₃ не изменяются в течение 3 месяцев после трансплантации. Также на его концентрацию не оказывает влияние назначение такролимуса (такая гипотеза выдвигалась ранее) [46].

Изменения в костной ткани

В начале изучения минерального обмена при ХЗП считалось, что основной причиной развития печеночной остеодистрофии (проявлявшейся рахитом, остеопенией и/или низкоэнергетическими переломами) являлась мальабсорбция, приводящая к нарушению всасывания витамина D и кальция. Тем не менее уже

в относительно ранних исследованиях (напр., Klein GL et al.) высказывались идеи о том, что для пациентов с ХЗП может быть характерен, напротив, низкий костный обмен [47].

Потеря костной массы вследствие снижения интенсивности ремоделирования в большинстве случаев является следствием прямого или косвенного токсического воздействия на дифференцировку и жизненный цикл остеобластов [48]. В частности, этот феномен ярко выражен у пациентов с ХЗП [49, 50]. Можно выделить ряд патогенетических факторов, обуславливающих снижение интенсивности ремоделирования костной ткани у этих больных.

Один из них связан с активностью склеростина. Склеростин — это растворимый белок, секретируемый остеоцитами. Он предотвращает связывание Wnt и корцептора LRP5/6, ассоциированного с трансмембранными рецепторами липопротеинов низкой плотности [51]. Его концентрации выше у пациентов с тяжелым ЦП [52]. Подавляя Wnt/ β -катениновую сигнализацию при ХЗП, склеростин блокирует дифференцировку остеобластов и таким образом препятствует физиологическому ремоделированию костной ткани [51, 53].

Дисфункция остеобластов при ХЗП также может быть результатом снижения концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) [54–56]. Кость является одним из основных органов-мишеней для ИФР-1, анаболического гормона, вырабатываемого в основном печенью под воздействием соматотропного гормона (СТГ) [57]. ИФР-1 ингибирует апоптоз остеобластов и способствует остеобластогенезу, стабилизируя β -катенин и усиливая Wnt-зависимую активность [58, 59]. При прогрессирующем ЦП уровень ИФР-1 в сыворотке крови уменьшается в результате снижения биосинтетической функции гепатоцеллюлярной ткани и потери рецепторов СТГ на гепатоцитах [57, 60]. В исследованиях на крысах с циррозом низкие дозы ИФР-1 приводили к увеличению костной массы [57, 61, 62].

Еще одним важным фактором может быть гипогонадизм, который влияет как на остеокласты, так и на остеобласты [63]. Некоторые авторы предположили, что низкие концентрации половых гормонов (эстрогенов или тестостерона) увеличивают продолжительность жизни остеокластов и уменьшают ее у остеобластов, что приводит к более высокой скорости резорбции костной ткани по сравнению с синтезом новой кости [58, 63, 64].

Представлен ряд доводов и в пользу наличия высокообменной костной патологии у пациентов с ХЗП. Так, высказывается предположение, что цитокины, вырабатываемые при хроническом воспалении в результате болезни печени, могут стимулировать активность остеокластов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — провоспалительный цитокин, чья сывороточная концентрация повышается при различных злокачественных и воспалительных заболеваниях [65]. Кроме того, ИЛ-6 вырабатывается остеобластами и либо напрямую активирует остеокласты, либо опосредованно за счет стимуляции выработки RANKL в остеобластах (ключевой фактор остеокластогенеза) и, таким образом, косвенно активирует остеокласты

[66–68]. Продукция ИЛ-6 печенью повышается в ответ на повреждение и запускает острофазный ответ и регенерацию гепатоцитов [69]. Поскольку попытки регенерации сопровождаются любыми повреждениями печени, то концентрации ИЛ-6 существенно повышаются у пациентов с ХЗП любого генеза [69, 70], что потенциально может активировать работу остеокластов.

При ХЗП повышается и сывороточная концентрация интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [71], мощного провоспалительного цитокина, являющегося основной терапевтической мишенью в лечении большого числа воспалительных заболеваний [72]. Кроме того, ИЛ-1 β является стимулятором резорбции костной ткани [73]: он усиливает продукцию RANKL и таким образом стимулирует остеокластогенез [74]. Также ИЛ-1 β активирует синтез простагландинов в костной ткани, что также является мощным стимулом резорбции [75]. Схожим эффектом потенциально обладает и простагландин E2 (ПГЕ2) [75].

Сложнее обстоит ситуация с фактором некроза опухоли (TNF), в частности TNF α , т.к. в зависимости от своей концентрации он оказывает либо повреждающее, либо протективное воздействие на ткань печени. Наиболее вероятно это объясняется его влиянием на Yes-ассоциированный белок (YAP), который является основным эффектором пути Hippo, регулирующим пролиферацию и апоптоз в процессе развития различных органов. Низкие концентрации TNF- α способствуют ядерной транслокации YAP1, вызывая пролиферацию гепатоцитов, тогда как высокие приводят к фосфорилированию и инактивации YAP1, препятствуя его ядерному импорту и, следовательно, способствуя гибели клеток [76]. В костной ткани TNF способствует воспалительной резорбции кости за счет активации остеобластов и тканевых стромальных клеток, экспрессирующих RANKL [77]. В частности, TNF α способствует образованию остеокластов [78] за счет увеличения пула предшественников остеокластов и ускорения их дифференцировки [78]. Таким образом, при повышении концентрации TNF вследствие ХЗП может активироваться и костная резорбция.

Обсуждается роль кишечного микробиома в развитии костной патологии при ХЗП. Обусловлено это двусторонней взаимосвязью между кишечной микробиотой (продукты жизнедеятельности которой поступают в печень через систему *vena portae*) и функцией печени, выводящей ряд биологических соединений в кишечник [79, 80]. Недавно было установлено, что состав кишечной микробиоты и вмешательства, направленные на ее модификацию, включая пробиотики или антибиотики, влияют на ремоделирование костей. Рассматривается роль короткоцепочечных жирных кислот, влияния микробиоты на ИФР-1, повышения концентрации провоспалительных цитокинов при синдроме нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишки, однако эти данные требуют дальнейшего изучения [81].

Отдельного внимания заслуживает вопрос саркопении — состояния, характеризующегося потерей массы и силы скелетных мышц. При ХЗП саркопения поражает до 40% пациентов. Как известно, мышечная ткань обладает собственной эндокринной активностью: она секретирует различные миокины, такие как миостатин,

факторы ингибирования лейкозных клеток (LIF), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), фоллистатиноподобный протеин 1, нейротрофический фактор мозга (BDNF) и иризин, которые влияют на процессы ремоделирования костей. Миостатин непосредственно способствует пролиферации и дифференцировке остеокластов: у мышей с дефицитом миостатина значительно увеличивается МПК, а применение ингибиторов миостатина в ряде экспериментов приостанавливало потерю костной массы. Иризин за счет своего промиогенного действия стимулирует дифференцировку остеобластов, что приводит к увеличению кортикальной массы кости. Недавно было продемонстрировано, что бета-аминоизомасляная кислота (BAIBA), метаболит, выделяемый сокращающейся мышцей, также играет роль в предотвращении гибели остеоцитов и сохранении костной массы во время иммунизации. Таким образом, потеря мышечной массы при ХЗП также является важным фактором развития патологии костной ткани [82].

При отечно-асцитическом синдроме пациентам могут назначаться различные диуретики, чье влияние на состояние костной ткани различно. Так, по данным Sumida et al., прием петлевых диуретиков ассоциирован с увеличением риска переломов (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,35–1,44), в отношении тиазидных диуретиков этот эффект был менее выражен (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,06–1,10), а у калий-сберегающих отсутствовал [83]. В Роттердамском исследовании прием тиазидов был ассоциирован с более высокой МПК, но не влиял на TBS [84]. Определение роли диуретиков в состоянии костной ткани при ХЗП требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день существует представление о целом ряде механизмов, влияющих на состояние минерального обмена при хронических заболеваниях печени: от нарушения метаболизма витамина D до синтеза провоспалительных цитокинов и функции кишечной микробиоты. В то же время эти процессы (особенно в своей совокупности) пока мало изучены, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований. Открытым остается вопрос о коррекции нарушений минерального обмена у пациентов с ХЗП. Этому будет посвящена вторая часть настоящего обзора.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках гранта РНФ №24-25-00348 «Нарушения метаболизма витамина D и особенности костного ремоделирования у пациентов с циррозом печени различной этиологии».

Конфликт интересов. Мокрышева Н.Г. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, написание рукописи; Бибик Е.Е. — написание рукописи; Лавренюк А.А. — написание рукописи; А.К. Еремкина — написание рукописи; Тихонов И.Н. — внесение существенных правок в рукопись, Мокрышева Н.Г. — внесение существенных правок в рукопись.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365-370. doi: <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3). doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
- Giouleme O, Vyzantiadis T, Nikolaidis N, et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(72):938-943
- Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (United States)*. 2018;97(20). doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010645>
- Patel N, Muñoz SJ. Bone disease in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015;6(4). doi: <https://doi.org/10.1002/cld.498>
- Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28). doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9427>
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019;393(10169):364-376. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
- Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: A follow-up study. *Lancet*. 2001;357(9253). doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03641-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03641-2)
- Navasa M, Monegal A, Guañabens N, et al. Bone fractures in liver transplant patients. *Rheumatology*. 1994;33(1). doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.1.52>
- Топчиева О.Н., Дроздов В.Н., Эмбутниекс Ю.В., Вяжнев Ю.В. Минеральная плотность костной ткани у больных циррозом печени // *Терапевтическая гастроэнтерология*. — 2009. — №8. — С. 51-55. [Topcheeva ON, Drozdov VN, Embutnieks YV, Vyazhevich YV. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani u bol'nyh cirrozom pecheni // *Terapevticheskaya gastroenterologiya*. 2009;8:51-55 (In Russ.).]
- Топчиева О.Н. Особенности нарушения минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени различной этиологии: Дисс. ... мед. наук. — М., 2010. — 115с. [Topcheeva ON. Osobennosti narusheniya mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u bol'nyh cirrozom pecheni razlichnoj etiologii: Diss. ... med. nauk. M. 2010:115 (In Russ.).]
- Киргуева О.И. Состояние костной ткани у мужчин, страдающих циррозом печени: Дисс. ... мед. наук. — Волгоград, 2017. — 124 с. [Kirgueva OI. Sostoyanie kostnoj tkani u muzhchin, stradayushchih cirrozom pecheni: Diss. ... med. nauk. Volgograd. 2017:124 (In Russ.).]
- Ehnert S, Aspera-Werz RH, Ruoß M, et al. Hepatic Osteodystrophy- Molecular Mechanisms Proposed to Favor Its Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102555>
- Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients*. 2016;8(6). doi: <https://doi.org/10.3390/nu8060319>
- Holick MF. Vitamin D: A D-lightful solution for health. In: *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318214ea2d>
- Nussler AK, Wildemann B, Freude T, et al. Chronic CCl4 intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: A mouse model to analyse the liver-bone axis. *Arch Toxicol*. 2014;88(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1191-5>
- Hochrath K, Ehnert S, Ackert-Bicknell CL, et al. Modeling hepatic osteodystrophy in Abcb4 deficient mice. *Bone*. 2013;55(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.03.012>

19. Chongthavornvasana S, Lertudomphonwanit C, Mahachoklertwattana P, Korwutthikulrangsri M. Determination of Optimal Vitamin D Dosage in Children with Cholestasis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04113-y>
20. Abdel-Rahman N, Sharawy MH, Megahed N, El-Awady MS. Vitamin D3 abates BDL-induced cholestasis and fibrosis in rats via regulating Hedgehog pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114697>
21. Zhao XY, Li J, Wang JH, et al. Vitamin D serum level is associated with Child-Pugh score and metabolic enzyme imbalances, but not viral load in chronic hepatitis B patients. *Medicine (United States).* 2016;95(27). doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003926>
22. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9). doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>
23. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014;3. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>
24. Shinchuk L, Holick MF. Vitamin D and rehabilitation: Improving functional outcomes. *Nutrition in Clinical Practice.* 2007;22(3). doi: <https://doi.org/10.1177/0115426507022003297>
25. Booth DR, Ding N, Parnell GP, et al. Cistronic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2016;17(4):213-219. doi: <https://doi.org/10.1038/gene.2016.12>
26. Christensen MHE, Apalset EM, Nordbø Y, Varhaug JE, Mellgren G, Lien EA. 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Apa1 Influence Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism. *PLoS One.* 2013;8(2). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056019>
27. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038>
28. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* 2016;4. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41>
29. Shymanskyi I, Lisakovska O, Mazanova A, Labudzynski D, Veliky M. Vitamin D3 modulates impaired crosstalk between RANK and glucocorticoid receptor signaling in bone marrow cells after chronic prednisolone administration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(JUN). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00303>
30. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1). doi: <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
31. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep.* 2014;3. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.17>
32. Prié D, Forand A, Francoz C, et al. Plasma Fibroblast Growth Factor 23 Concentration Is Increased and Predicts Mortality in Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *PLoS One.* 2013;8(6). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066182>
33. He X, Shen Y, Ma X, et al. The association of serum FGF23 and non-alcoholic fatty liver disease is independent of vitamin D in type 2 diabetes patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(7). doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12933>
34. Bihari C, Lal D, Thakur M, et al. Suboptimal Level of Bone-Forming Cells in Advanced Cirrhosis are Associated with Hepatic Osteodystrophy. *Hepatol Commun.* 2018;2(9). doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1234>
35. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: A bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(4). doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
36. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatric Nephrology.* 2010;25(11). doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1565-3>
37. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5(4). doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.015>
38. Islam MZ, Viljakainen HT, Kärkkäinen MUM, Saarnio E, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in pre-menopausal Bangladeshi and Somali immigrant and ethnic Finnish women: associations with forearm bone mineral density. *Br J Nutr.* 2012;107(2):277-283. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511002893>
39. Narayanasamy K, Karthick R, Raj AK. High Prevalent Hypovitaminosis D Is Associated with Dysregulation of Calcium-parathyroid Hormone-vitamin D Axis in Patients with Chronic Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(1):15-20. doi: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00018>
40. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(9):1022-1027. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02561.x>
41. Marek B, Kajdaniuk D, Niedziolka D, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, calciotropic hormones and bone mineral density in young patients with chronic viral hepatitis. *Endokrynol Pol.* 2015;66(1):22-29. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0005>
42. Corey RL, Whitaker MD, Crowell MD, et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(5). doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.12351>
43. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1981;15(4):373-383. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1981.tb00677.x>
44. Gerhardt A, Greenberg A, Reilly JJ, Van Thiel DH. Hypercalcemia. A complication of advanced chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 1987;147(2):274-277. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.147.2.274>
45. Compston JE, Greer S, Skingle SJ, et al. Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation. *J Hepatol.* 1996;25(5):715-718. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(96\)80243-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(96)80243-1)
46. Prytula A, Walle J Vande, Van Vlierberghe H, et al. Factors associated with 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in liver transplant recipients: a prospective observational longitudinal study. *Endocrine.* 2016;52(1):93-102. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0757-9>
47. Klein GL, Soriano H, Shulman RJ, Levy M, Jones G, Langman CB. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. *Pediatr Transplant.* 2002;6(2):136-140. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.01060.x>
48. Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: Past, emerging, and future anabolic targets. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0132>
49. Ruiz-Gaspà S, Martínez-Ferrer A, Gualabens N, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: Contribution to the development of osteoporosis in liver diseases. *Hepatology.* 2011;54(6). doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24605>
50. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>
51. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.007>
52. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, Lim SK, Kim SH. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(5). doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0524-z>
53. Reid IR. Targeting Sclerostin in Postmenopausal Osteoporosis: Focus on Romosozumab and Blososumab. *BioDrugs.* 2017;31(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0229-2>
54. Gualabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International.* 2018;38(5). doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
55. Kimura K, Terasaka T, Iwata N, et al. Combined effects of androgen and growth hormone on osteoblast marker expression in mouse C2C12 and MC3T3-E1 cells induced by bone morphogenetic protein. *J Clin Med.* 2017;6(1). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6010006>
56. Qiu T, Crane JL, Xie L, Xian L, Xie H, Cao X. IGF-I induced phosphorylation of PTH receptor enhances osteoblast to osteocyte transition. *Bone Res.* 2018;6(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-017-0002-7>
57. Guerra-Menéndez L, Sádaba MC, Puche JE, et al. IGF-I increases markers of osteoblastic activity and reduces bone resorption via osteoprotegerin and RANK-ligand. *J Transl Med.* 2013;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-271>
58. Krishnan V. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *Journal of Clinical Investigation.* 2006;116(5):1202-1209. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28551>

59. Nasu M, Sugimoto T, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins: Relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(6). doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1360608>
60. de la Garza RG, Morales-Garza LA, Martin-Estal I, Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment. *J Clin Med Res.* 2017;9(4). doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2761w>
61. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: Beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol.* 1998;28(1). doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80211-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80211-0)
62. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
63. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
64. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1). doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00078-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00078-6)
65. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.002>
66. Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017;41(4). doi: <https://doi.org/10.1159/000465455>
67. Nakchbandi IA, Mitnick MA, Lang R, Gundberg C, Kinder B, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 soluble receptor predict rates of bone loss in patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(11). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011814>
68. Blaschke M, Koepp R, Cortis J, et al. IL-6, IL-1 β , and TNF- α only in combination influence the osteoporotic phenotype in Crohn's patients via bone formation and bone resorption. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2018;27(1). doi: <https://doi.org/10.17219/acem/67561>
69. Norris CA, He M, Kang LI, et al. Synthesis of IL-6 by hepatocytes is a normal response to common hepatic stimuli. *PLoS One.* 2014;9(4). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096053>
70. Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, et al. The role of interleukin-6, interleukin-16, tumor necrosis factor-alpha and endotoxin in hepatic resection. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(5):691-697
71. Hernandez-Barragan A, Montes-de-Oca-Angeles D, Lemus-Peña M, et al. Serum determination of IL-1 β and IL-1RA in patients with chronic liver diseases. *Ann Hepatol.* 2022;27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100864>
72. Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/782382>
73. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1). doi: <https://doi.org/10.1111/immr.12621>
74. Nakamura I, Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1. *Vitam Horm.* 2006;74. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74015-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74015-8)
75. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: Interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008;29(4). doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0038>
76. Zhao S, Jiang J, Jing Y, et al. The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity. *Cell Death Dis.* 2020;11(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2264-z>
77. Zhao B, Grimes SN, Li S, Hu X, Ivashkiv LB. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J. *Journal of Experimental Medicine.* 2012;209(2). doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20111566>
78. Boyce BF, Li P, Yao Z, et al. TNF α and pathologic bone resorption. *Keio Journal of Medicine.* 2005;54(3). doi: <https://doi.org/10.2302/kjm.54.127>
79. Stojic J, Kukla M, Grgurevic I. The Intestinal Microbiota in the Development of Chronic Liver Disease: Current Status. *Diagnostics.* 2023;13(18). doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182960>
80. Liu J, Yang D, Wang X, et al. Gut Microbiota Targeted Approach in the Management of Chronic Liver Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.774335>
81. Jeong H, Kim D. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4270. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20174270>
82. 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):1-33. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052604>
83. Sumida K, Shrestha P, Mallisetty Y, et al. Incident Diuretic Use and Subsequent Risk of Bone Fractures: A Large Nationwide Observational Study of US Veterans. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(6):913-926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.09.018>
84. van der Burgh AC, Oliai Araghi S, Zillikens MC, et al. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. *Bone.* 2020;138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115475>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбачева Анна Максимовна**, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; адрес: Россия, 115478, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 115478, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; ResearcherID: HKO-2637-2023; Scopus Author ID: 57190977461; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; ResearcherID: AAY-3052-2020; Scopus Author ID: 57195679482; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>; ResearcherID: ABF-4392-2022; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 3864-2217; e-mail: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; ResearcherID: R-8848-2019; Scopus Author ID: 5719775339; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Тихонов Игорь Николаевич [Igor N. Tikhonov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>; ResearcherID: ABC-4408-2020; Scopus Author ID: 57200597669; eLibrary SPIN: 2771-1970; e-mail: antihbs@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Лавренюк А.А., Еремкина А.К., Тихонов И.Н., Мокрышева Н.Г. Минеральные нарушения у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Часть 1: эпидемиология и патофизиология // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 373-381. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13124>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Bibik EE, Lavreniuk AA, Eremkina AK, Tikhonov IN, Mokrysheva NG. Mineral disorders in patients with chronic liver disease. Part 1: epidemiology and pathophysiology. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):373-381. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13124>