

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

NO 1 (334) Январь 2023

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

## GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press.  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board since 1994. GMN carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения. Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

### WEBSITE

[www.geomednews.com](http://www.geomednews.com)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Erkin Pekmezci, Murat Türkoğlu. URTICA DIOICA EXTRACT DOWNREGULATES THE GENE EXPRESSION OF 5A-RII IN HACAT CELLS: POSSIBLE IMPLICATIONS AGAINST ANDROGENIC SKIN DISEASES.....	6-9
Anoop Karthika, Kowmudi Gullapalli, Krishnaveni Nagappan, Manohar Dronavajjula, Anilakumar Kandangath Raghavan, Ramalingam Peraman. RESPONSE SURFACE METHODOLOGY ASSISTED ULTRAPERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD OPTIMIZATION FOR THE SIMULTANEOUS ESTIMATION OF SIX FAT-SOLUBLE VITAMINS IN TABLET DOSAGE FORM USING A DEVELOPED AND VALIDATED UPLC-Q-TOF/MS METHOD.....	10-22
M. Aghajanyan, M. Sargsyan. COMPARATIVE ASSESSMENT OF ATHLETES' AUTONOMIC REACTIVITY BY HRV INDICATORS IN FUNCTIONAL TESTS OF VARIOUS DIRECTIONS.....	23-28
Pilishvili O, Chkhaidze Z, Jinchveladze D, Dzamukashvili M, Khodeli N. “EX VIVO” MACHINE PRESERVATION OF THE ABDOMINAL ORGANS OF A PIG.....	29-35
Olha Yakovleva, Oleh Hoina-Kardasevich, Nataliia Shcherbeniuk. EFFICACY OF OSSEIN-HYDROXYAPATITE COMPLEX AS A PHARMACOLOGICAL CORRECTOR OF BONE LOSS (REVIEW).....	36-40
Drobinska Nataliia, Abrahamovych Orest, Abrahamovych Maryana, Ivanochko Ruslana, Chemes Viktoriia. CHARACTERISTICS OF CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM AND BONE TURNOVER INDICATORS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND THEIR DIAGNOSTIC VALUE FOR ASSESSING BONE STRUCTURES DISORDER.....	41-48
Reem H Mohammad, Muhammad A Al Kattan. SMOKING JEOPARDIZED MITOCHONDRIAL FUNCTION VITIATING LIPID PROFILE.....	49-51
Margarita Vrej Sargsyan. SPECIFICITIES OF THE COURSE OF SUBCLINICAL HEPATITIS AMONG YOUNG ADULTS WITH ACUIE GLOMERULONEPHRITIS.....	52-56
ChigogidzeM, PagavaZ, Taboridze I, Lomia N, Saatashvili G, Sharashidze N. ASSESSMENT OF CORONARY COLLATERAL CIRCULATION PREDICTORS AMONG PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN POPULATION GEORGIA.....	57-64
Zahraa S. Thabit, Harith Kh. Al-Qazaz. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY.....	65-70
Nurkina Dinara Almatovna, Baimuratova Mayrash Aushatovna, Zhussupbekova Lazzat Ibrashevna, Kodaspayev Almat Turysbekovitch, Alimbayeva Saira Hamidzhanovna. ASSESSMENT OF RISK FACTORS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG PERSONS.....	71-77
Zoryana Bilous, Orest Abrahamovych, Maryana Abrahamovych, Oksana Fayura, Anhela Fedets. CHARACTERISTICS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM STATE, ASSESSED BY THE HEART RATE VARIABILITY STUDY IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH SYNTROPIC CARDIOMYOPATHY AND ITS EATURES DEPENDING ON THE QT INTERVAL DURATION.....	78-82
Tchernev G, Lozev I, Pidakev I, Kordeva S. KARAPANDZIC FLAP FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LOWER LIPP: POTENTIAL ROLE OF NITROSAMINES IN EPROSARTAN AS CANCER TRIGGERING FACTORS.....	83-85
Skobska O.Ye, Zemskova O.V, Lisiany O.M, Andrieiev S.A, Levcheniuk S.V, Khinikadze Mirza. CLINICAL-AND-FUNCTIONAL ASSESSMENT OF THE EARLY POSTOPERATIVE OUTCOME OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH VESTIBULAR SCHWANNOMA.....	86-93
Vladyslava Kachkovska, Anna Kovchun, Viktor Kovchun, Ivan Klisch, Olha Marchuk, Iryna Dudchenko, Lyudmyla Prystupa. ER22/23EK AND TTH1111 POLYMORPHISMS IN THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH REGARD TO THE AGE OF ONSET.....	94-97
S.B.Imamverdiyev, E.C.Qasimov, R.N.Naghiyev. COMPARATIVE RESULTS OF MODERN EXAMINATION METHODS IN EARLY DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER, DETERMINATION OF THE DEGREE OF INVASION AND SELECTION OF RADICAL TREATMENT TACTICS.....	98-102
Baidurin S.A, Akhmetzhanova Sh.K, Ilmalieva A.Zh, Sagyndykova G.Zh, Orazbekova A.B. MYELOYDPLASTIC SYNDROME: DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS (LITERATURE REVIEW).....	103-107

Popovych T, Zaborovskyy V, Baryska Ya, Pohoryelova Z, Maslyuk O. THE NATURE AND FEATURES OF SURROGACY AS AN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY.....	108-112
Tagiyeva Fakhriya Alamdar. PECULIARITIES OF LIPID EXCHANGE IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY.....	113-115
ML Touré, G Carlos Othon, SM Diallo, TH Baldé, SD Barry, MM Konaté, F Sakadi, FD Kassa, A Kourouma, JM Kadji, M Diakité, A Sakho, MT Diallo, S Condé, V Millimono, D Camara, H Madandi, TM Diallo, E-Lamah, FA Cisse, A Cissé. EPILEPTIC SEIZURES REVEALING STURGE WEBER'S DISEASE IN A TROPICAL ENVIRONMENT: STUDY OF EIGHT CASES.....	116-124
Makhlynets NP, Prots HB, Pantus AV, Ozhogan ZR, Plaviuk LYu. THE EXISTENCE OF A FUNCTIONAL MATRIX IN THE DEVELOPMENT OF THE FACIAL SKELETON IN CHILDREN.....	125-132
Zaitsev A.V, Ilenko-Lobach N.V, Boychenko O.M, Ilenko N.M, Krutikova A.D, Ivanitskyi I.O, Bublil T.D, Kotelevska N.V. INTEGRAL METHOD FOR ASSESSING THE EFFICIENCY OF DENTAL CARIES PREVENTION.....	133-136
I. Ye. Herasymiuk, O.M. Herman, O.P. Ilkiv. ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF THE REARRANGEMENT OF THE CELLS OF THE HEMATOTESTICULAR BARRIER AND THE SPERMATOGENIC EPITHELIUM OF THE RATS TESTICLES DURING THE SUDDEN WITHDRAWAL OF PREDNISOLONE AFTER ITS LONG-TERM INTRODUCTION IN HIGH DOSES.....	137-141
ML Touré, G Carlos Othon, A Touré, M Diakité, K Condé, DF Kassa, F Sakadi, D Camara, S Conde, V Millimono, MS Diallo, SM Diallo, JM Kadji, E-Lamah, FA Cisse, A Cissé. GAYET WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY AFTER COVID-19 IN ELDERLY SUBJECTS IN TROPICAL ENVIRONMENTS: STUDY OF SIX (6) OBSERVATIONS IN CONAKRY.....	142-146
Uwe Wollina. EROSIVE PUSTULAR DERMATOSIS OF THE SCALP (EPDS) – A CASE SERIES AND SHORT REVIEW.....	147-152

## CHARACTERISTICS OF CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM AND BONE TURNOVER INDICATORS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND THEIR DIAGNOSTIC VALUE FOR ASSESSING BONE STRUCTURES DISORDER

Drobinska Nataliia, Abrahamovych Orest, Abrahamovych Maryana, Ivanochko Ruslana, Chemes Viktoriia.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.*

### Abstract.

**Introduction:** Information about calcium-phosphorus metabolism (CPM) and bone turnover in patients with liver cirrhosis (LC), as well as clarifying their diagnostic value for assessing bone structure disorder, will help doctors to detect their lesions in timely manner and, based on the information received, to choose well-founded comprehensive treatment strategy.

**Aim:** To characterize the indicators of calcium-phosphorus metabolism and bone turnover in patients with liver cirrhosis, and to find out their diagnostic value for detecting bone structure disorder.

**Materials and methods:** In randomized manner 90 patients with LC (27 women and 63 men of age from 18 to 66), who were treated at the Lviv Regional Hepatological Center (Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital") between 2016 and 2020, were included in the research. The research was carried out in two stages. The purpose of the first stage was to obtain information that would allow characterizing indicators of CPM (total calcium, ionized calcium, phosphorus, total vitamin D (25-hydroxyvitamin D), and parathyroid hormone) and bone turnover (osteocalcin, P1NP, alkaline phosphatase (bone formation markers), and  $\beta$ -Cross Laps (bone resorption marker)) in patients with LC, and the purpose of the second stage was to find out their diagnostic value for assessing bone structure disorder of them. To perform research, an experimental group (EG) (72 patients with impaired bone mineral density (BMD)), which was divided into EG A (46 patients with osteopenia) and EG B (26 patients with osteoporosis), and a comparison group (18 patients with normal BMD) were formed. The control group consisted of 20 relatively healthy people.

**Results:** At the first stage, it was established that the frequency of cases of increased alkaline phosphatase content was statistically significantly different in LC patients with osteopenia and osteoporosis ( $p = 0.002$ ), as well as with osteoporosis and normal BMD ( $p = 0.049$ ). Impaired BMD in general had significant direct stochastic relationship with vitamin D deficiency, decrease in osteocalcin content and increase in P1NP content in serum (Yule's Coefficient of Association (YCA)  $>0.50$ ); osteopenia – with decrease in phosphorus content, vitamin D deficiency and increase in P1NP content (YCA  $>0.50$ ); and osteoporosis – with vitamin D deficiency, decrease in osteocalcin content, increase in P1NP content, and increase in alkaline phosphatase content in serum (YCA  $>0.50$ ). Significant inverse stochastic relationship was recorded between vitamin D insufficiency and each of the impaired BMD manifestations (YCA  $<-0.50$ ), which most likely indicates that it is characteristic of normal BMD. At the second stage, it was found that among indicators of CPM and bone turnover, only increase in alkaline

phosphatase content in serum can be diagnostically valuable marker of osteoporosis in patients with LC ( $p <0.050$ ; YCA  $>0.50$ ; coefficient contingency = 0.32), which has medium sensitive (80.77 %) and positive predictive value (70.00 %) for it. Although other indicators of CPM and bone turnover did not confirm their diagnostic value in our research, they may be useful for monitoring pathogenetic changes in bone structure disorder and evaluating the effectiveness of their treatment in patients with LC.

**Conclusion:** Indicators of calcium-phosphorus metabolism and bone turnover, which are characteristic of bone structure disorder and its absence in patients with liver cirrhosis, were revealed. Among them, an increase in alkaline phosphatase content in serum, which is a moderately sensitive marker of osteoporosis, is diagnostically valuable.

**Key words.** Liver cirrhosis, osteoporosis, osteopenia, bone mineral density, calcium-phosphorus metabolism, bone turnover, vitamin D, parathyroid hormone, osteocalcin, P1NP, alkaline phosphatase,  $\beta$ -Cross Laps.

### Introduction.

Bones structure disorder, which is the main cause of spontaneous fractures, complicate the course of liver cirrhosis (LC) and can lead to deterioration of life quality and life expectancy shortening [1-4].

Regulation of the processes responsible for state of bone tissue occurs with the help of calcium-phosphorus metabolism (CPM), namely maintenance of the electrolyte balance, the main indicators of which are general and, especially, ionized calcium and phosphorus. The exchange of these electrolytes is controlled by calcium-regulating hormones – 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone (PTH). Dynamic bone reconstruction is ensured by constant remodeling of the bone tissue. Osteocalcin, which is vitamin K-dependent bone non-collagen protein, amino-terminal propeptide of type I procollagen, specific for the formation of type I collagen (P1NP), and alkaline phosphatase, especially its bone-specific fraction are responsible for osteoblastic bone function (formation). The osteoclastic function (resorption) of bone is indicated by the isomerized C-terminal telopeptide, specific for type I collagen degradation in bone tissue ( $\beta$ -Cross Laps) [5-8]. Listed indicators are recommended for diagnosing bone structure disorders, choosing the appropriate treatment, and monitoring its effectiveness in the patient [7,9-11].

Information about CPM and bone turnover in patients with LC, as well as clarifying their diagnostic value for assessing bone structure disorder, will help doctors to detect their lesions in timely manner and, based on the information received, to choose well-founded comprehensive treatment strategy.

This study aimed to characterize the indicators of calcium-phosphorus metabolism and bone turnover in patients with liver



cirrhosis, and to find out their diagnostic value for detecting bone structure disorder.

### Materials and methods.

After obtaining voluntary consent to participate in the prospective study, which was carried out in compliance with the Helsinki Declaration of Human Rights and the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, 90 patients (27 women and 63 men of age from 18 to 66), who were treated at the Lviv Regional Hepatological Center (Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital") between 2016 and 2020, were included in the study in randomized manner with preliminary stratification according to the presence of LC [12]. Exclusion criteria were the refusal to sign a voluntary consent to participate in the study, the use of drugs that can have a direct effect on the state of bone tissue (containing calcium, vitamin D, vitamin K, bisphosphonates, etc.) and the presence of oncological diseases with possible bone metastases.

The research was carried out in two stages. At the first stage of the study, the purpose of which was to obtain information that would allow to characterize CPM and bone turnover in patients with LC, the content of the following indicators in blood serum was examined: mineral metabolism indicators – total calcium (colorimetric analysis (18–60 years old: 2.15–2, 5 mmol/l; 60–90 years old: 2.2–2.55 mmol/l)), ionized calcium (ion selective analysis (1.15–1.27 mmol/l)), phosphorus (spectrophotometry (0.81– 1.45 mmol/l); calcium-dependent indicators – total vitamin D (25-hydroxyvitamin D) (enzyme immunoassay (normal –  $\geq 30.0$  ng/ml; insufficiency – 20.0–30.0 ng/ml; deficiency –  $< 20.0$  ng/ml)) and PTH (enzyme immunoassay (15.0–65.0 pg/ml)); indicators of bone remodeling rate, as well as bone formation markers – osteocalcin (electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (2.0–22.0 ng/ml)), P1NP (ECLIA (women: premenopause – 15.13–58.59 ng/ml, postmenopause – 16.27–73.87 ng/ml; men – 15.00–80.00 ng/ml)) and alkaline phosphatase (colorimetric analysis (women –  $< 98.0$  units/l; men –  $< 128.0$  units/l)), and bone resorption marker –  $\beta$ -Cross Laps (ECLIA (women: premenopause –  $< 0.573$  ng/ml, postmenopause –  $< 1.008$  ng/ml; men: 30–50 years –  $< 0.584$  ng/ml, 50–70 years –  $< 0.704$  ng/ml, over 70 years –  $< 0.854$  ng/ml)).

To assess bones state, we used calcaneal quantitative ultrasound [13] (Sonost–2000 device) to determine the T-score, which was the ground for detecting impaired bone mineral density (BMD) (T-score  $< -1.0$  standard deviation (SD), namely osteopenia (T-score  $-1.0$ – $-2.5$  SD) and osteoporosis (T-score  $\leq -2.5$  SD)), or establishing normal BMD (T-score  $\geq -1.0$  SD) [14].

Based on this information, an experimental group (EG) (72 patients with impaired BMD), which was divided into EG A (46 patients with osteopenia) and EG B (26 patients with osteoporosis), and a comparison group (CG) (18 patients with normal BMD) were formed. The control group consisted of 20 relatively healthy people.

With the help of R. Fisher's exact test, which makes it possible to evaluate studied characteristics even in small samples [15], statistically significant differences were found between the frequency of changes in CPM and bone turnover indicators in the

studied groups ( $p < 0.050$ ). R. Fisher's exact test is complicated for calculations but gives the most accurate p-value and can be applied when expected frequency in cells of contingency tables less than 5 [16].

The use of J. Yule's coefficient of association (YCA), or coefficient contingency (CC), if YCA was equal to 1.00, made it possible to identify significant stochastic relationships between changes of these indicators and certain manifestations of bone structure disorder (YCA  $\geq 0.50$ , or  $\leq -0.50$ ; CC  $\geq 0.30$ , or  $\leq -0.30$ ) [17–19].

At the second stage, in order to find out the diagnostic value of CPM and bone turnover indicators for assessing bone structure disorder, their sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were studied, positive and negative likelihood ratios were evaluated [15]. For the assessment of listed diagnostic characteristics, changes in CPM and bone turnover indicators, detected at the first stage, were chosen, which were significantly different, or had significant stochastic relationship with the manifestations of BMD disorder. An indicator was considered to be diagnostically valuable if its statistical significance was simultaneously confirmed by the p-value ( $< 0.050$ ) and the presence of significant direct stochastic relationship with certain violation of bone structure (YCA  $\geq 0.50$ ; CC  $\geq 0.30$ ).

Statistical processing of the obtained results was carried out in Microsoft Excel program using Real Statistic Resource Pack add-on [16].

### Results and discussion.

The results of the first stage of the study are shown in table 1.

The decrease in serum total calcium was detected to be present in 21.74 % of cases and the increase was not recorded in any patient with LC. At the same time, patients with reduced indicators of total calcium were more often recorded to have BMD disorder (80.00 %) (osteopenia – 40.00 %; osteoporosis – 40.00 %) than normal BMD (20.00 % of cases), but statistically significant difference between groups, or the existence of significant stochastic relationship of indicator changes with certain bone disorder, were not recorded ( $p > 0.050$ ; YCA  $< 0.50$  and  $> -0.50$ ).

51.06 % of patients with LC had decrease in ionized calcium content in serum, 70.83 % had impaired BMD (45.83 % – osteopenia and 25.00 % – osteoporosis) and 29.17 % – normal BMD. On the contrary, increase in ionized calcium content in serum was observed in 12.77 % of cases among patients with LC, 66.67 % of whom had impaired BMD (50.00 % – osteopenia and 16.67 % – osteoporosis) and 33.33 % – normal BMD. The indicator changes did not have significant stochastic relationship with violation of bone structure (YCA  $< 0.50$  and  $> -0.50$ ) and were not statistically significantly different in the studied groups ( $p > 0.050$ ).

6.25 % of patients with LC had both decrease in phosphorus content in serum and increase in it. But decrease in phosphorus content was typical for patients with osteopenia (100.00 %) and increase in phosphorus content was characteristic for patients with normal BMD (100.00 %). No statistically significant difference between groups was found ( $p > 0.050$ ). There is significant direct stochastic relationship only between decrease in phosphorus content in serum and osteopenia (CC = 0.33).

**Table 1.** Characteristics of calcium-phosphorus metabolism and bone turnover indicators in patients with liver cirrhosis with and without bone structure disorder (n, %, p, YCA, CC).

Indicators (Reference ranges)		Total number of cases (n, %) N=90		Frequency of cases in the studied groups (n, %)								
				EG (With bone structure disorder)						CG (Without bone structure disorder) N=18		
				Total N=72		EG A (osteo-penia) N=46		EG B (osteopo-rosis) N=26				
				n	%	n	%	n	%	n	%	
Mineral metabolism indicators	Total calcium (18–60 years old: 2.15–2, 5 mmol/l; 60–90 years old: 2.2–2.55 mmol/l)		n=23	n=18		n=10		n=8		n=5		
		↓	5	21,74	4	80,00	2	40,00	2	40,00	1	20,00
	↑	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	Ionized calcium (1.15–1.27 mmol/l)		n=47	n=34		n=22		n=12		n=13		
		↓	24	51,06	17	70,83	11	45,83	6	25,00	7	29,17
	↑	6	12,77	4	66,67	3	50,00	1	16,67	2	33,33	
Phosphorus (0.81– 1.45 mmol/l)		n=16	n=11		n=5		n=6		n=5			
	↓	1	6,25	1	100,00	1	100,00 <sup>^</sup>	0	0,00	0	0,00	
↑	1	6,25	1	100,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00		
Calcium-dependent indicators	Total vitamin D (Normal – ≥30.0 ng/ml; insufficiency – 20.0–30.0 ng/ml; deficiency – <20.0 ng/ ml)	Insuffi- ciency	3	18,75	1	33,33 <sup>v</sup>	0	0,00 <sup>v</sup>	1	33,33 <sup>v</sup>	2	66,67
		Defi- ciency	13	81,25	10	76,92 <sup>^</sup>	5	38,46 <sup>^</sup>	5	38,46 <sup>^</sup>	3	23,08
	PTH (15.0–65.0 pg/ml)		n=16	n=11		n=5		n=6		n=5		
		↓	1	6,25	1	100,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00
↑	6	37,50	4	66,67	2	33,33	2	33,33	2	33,33		
Bone formation markers	Osteocalcin (2.0–22.0 ng/ml)		n=16	n=11		n=5		n=6		n=5		
		↓	11	68,75	9	81,82 <sup>^</sup>	3	27,27	6	54,55 <sup>^</sup>	2	18,18
	↑	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	P1NP (Women: premenopause – 15.13–58.59 ng/ml, postmenopause – 16.27–73.87 ng/ ml; men – 15.00–80.00 ng/ml)		n=15	n=10		n=5		n=5		n=5		
↓		0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
↑	9	60,00	8	88,89 <sup>^</sup>	4	44,44 <sup>^</sup>	4	44,44 <sup>^</sup>	1	11,11		
Alkaline phosphatase (Women – <98.0 units/l; men – <128.0 units/l)		n=90	n=72		n=46		n=26		n=18			
	↑	50	55,56	41	82,00	20	40,00	21	42,00* <sup>#</sup>	9	18,00	
Bone resorption marker	β-Cross Laps (Women: premenopause – <0.573 ng/ ml, postmenopause – <1.008 ng/ml; men: 30–50 years – <0.584 ng/ml, 50–70 years – <0.704 ng/ml, over 70 years – <0.854 ng/ml)		n=15	n=10		n=5		n=5		n=5		
		↑	4	26,67	3	75,00	2	50,00	1	25,00	1	25,00

Notes: ↓ – decrease in indicator; ↑ – increase in indicator; \* – significant difference between EG B and CG ( $p < 0.050$ ); # – significant difference between EG A and EG B ( $p < 0.050$ ); ^ – significant direct stochastic relationship between indicator and certain bone structure disorder (YCA >0.50 or CC >0.30); v – significant inverse relationship between indicator and certain bone structure disorder (YCA <-0.50 or CC <-0.30).

The analysis of calcium-dependent parameters revealed that vitamin D content was reduced in all patients with LC, 18.75 % of which had its insufficiency (33.33 % in EG: 0.00 % in EG A, 33.3 % in EG B 33.33 %; in CG – 66.67 % of cases), and 81.25 % – deficiency (in EG – 76.92 %: in EG A – 38.46 %, in EG B – 38.46%; in CG – 23.08 % of cases). All manifestations of bone disorder had significant inverse stochastic relationship with vitamin D insufficiency (YCA <-0.50) and significant direct stochastic relationship with vitamin D deficiency (YCA

>0.50), although the frequency of signs in the groups was not statistically significantly different ( $p > 0.050$ ).

Decrease in PTH indicator was observed in 6.25 % (only in patients with osteoporosis (100.00 %)), and its increase – in 37.50 % of cases in patients with LC (in EG – 66.67 %: in EG A – 33.33 %, in EG B – 33.33 %, in CG – 33.33 %). Neither the frequency of cases of decreased PTH content nor the frequency of cases of increased PTH content in serum was statistically significantly different between groups ( $p > 0.050$ ). Significant

stochastic relationships of PTH content changes with bone structure disorders were also not observed (YCA <0.50 and >-0.50).

Based on the assessment of bone turnover indicators in serum of patients with LC, it was found that among the markers of bone formation, osteocalcin content was reduced in 68.75 % of cases (in EG – 81.82 %; in EG A – 27.27 %, in EG B – 54.55 %; in CG – 18.18 %), and its increase was not recorded in any case (0.00 %). P1NP content, on the contrary, was never reduced (0.00 %), although increase in P1NP content was detected in 60.00 % of serum samples of patients with LC (in EG – 88.89 %; in EG A – 44.44 %, in EG B – 44.44 %; in CG – 11.11 %). Increase in alkaline phosphatase content in serum was recorded in 55.56 % of cases. 82.00 % of them were detected in patients with impaired BMD (40.00 % of patients with osteopenia and 42.00 % – with osteoporosis) and 18.00 % – in patients with normal BMD. Significant direct stochastic relationship was recorded between decrease in osteocalcin content and impaired BMD in general and osteoporosis in particular (YCA >0.50), between increase in P1NP content in serum and each of the manifestations of bone structure disorder (YCA >0.50), and between increase in alkaline phosphatase content and osteoporosis (YCA >0.50). The frequency of cases of increased alkaline phosphatase content in serum of LC patients with osteoporosis and normal BMD (p = 0.049) and in patients with osteopenia and osteoporosis (p = 0.002) differed statistically significantly.

β-Cross Laps content in serum (marker of bone resorption) was increased in 26.67 % of cases, 75.00 % of which – in patients of EG (50.00 % – in EG A and 25.00 % – in EG B) and 25.00

% – in CG. We did not find any significant differences between groups, or significant stochastic relationships of indicator changes with manifestations of bone structure disorder (p > 0.050; YCA <0.50 and >-0.50).

So, the frequency of cases of increased alkaline phosphatase content only was statistically significantly different in patients with LC with osteopenia and osteoporosis, as well as in patients with osteoporosis and normal BMD. Vitamin D deficiency, decrease in osteocalcin content and increase in P1NP content in blood serum had significant direct stochastic relationship with impaired BMD in general; decrease in phosphorus content, vitamin D deficiency and increase in P1NP content – with osteopenia; and vitamin D deficiency, decrease in osteocalcin content, increase in P1NP content, and increase in alkaline phosphatase content in serum – with osteoporosis. Significant inverse stochastic relationship was recorded between vitamin D insufficiency and each of the impaired BMD manifestations, which most likely indicates that it is characteristic of normal BMD.

The information obtained at the second stage, the aim of which was the study of diagnostic value of CPM and bone turnover indicators for detecting bone structure disorders, is shown in table 2.

It was established that the decrease in phosphorus content in serum, although it had significant direct stochastic relationship with osteopenia (YCA = 1.00; CC = 0.33) and high diagnostic characteristics of positive result (specificity and positive predictive value of 100.00 %), there was no statistically significant difference between osteopenia and normal BMD (p > 0.050).

**Table 2.** Diagnostic characteristics of indicators of calcium-phosphorus metabolism and bone turnover in liver cirrhosis patients with bone structure disorder (n, %; p; YCA; CC).

Indicators	Studied groups	TP	FN	FP	TN	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	LR+	LR-	DE, %	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	YCA	CC
↓ Phosphorus	EG	1	10			9,09		100,00	33,33	INF	0,91	37,50	1,000		1,00	0,17
	EG A	1	4	0	5	20,00	100,00	100,00	55,56	INF	0,80	60,00	1,000	0,455	1,00	0,33 <sup>^</sup>
	EG B	0	6			0,00			45,45	INF	1,00	45,45	1,000		0,00	0,00
Vitamin D insufficiency	EG	1	10			9,09		33,33	23,08	0,23	1,52	25,00	0,214		-0,74	-0,37
	EG A	0	5	2	3	0,00	60,00	0,00	37,50	0,00	1,67	30,00	0,444	1,000	-1,00	-0,50
	EG B	1	5			16,67		33,33	37,50	0,42	1,39	36,36	0,545		-0,54	-0,26
Vitamin D deficiency	EG	10	1			90,91		76,92	66,67	1,52	0,23	75,00	0,214		0,74 <sup>^</sup>	0,37 <sup>^</sup>
	EG A	5	0	3	2	100,00	40,00	62,50	100,00	1,67	0,00	70,00	0,444	1,000	1,00	0,50 <sup>^</sup>
	EG B	5	1			83,33		62,50	66,67	1,39	0,42	63,64	0,545		0,54 <sup>^</sup>	0,26
↓ Osteocalcin	EG	9	2			81,82		81,82	60,00	2,05	0,30	75,00	0,245		0,74 <sup>^</sup>	0,42 <sup>^</sup>
	EG A	3	2	2	3	60,00	60,00	60,00	60,00	1,50	0,67	60,00	1,000	0,182	0,38	0,20
	EG B	6	0			100,00		75,00	100,00	2,50	0,00	81,82	0,061		1,00	0,67 <sup>^</sup>
↑ P1NP	EG	8	2			80,00		88,89	66,67	4,00	0,25	80,00	0,089		0,88 <sup>^</sup>	0,58 <sup>^</sup>
	EG A	4	1	1	4	80,00	80,00	80,00	80,00	4,00	0,25	80,00	0,206	1,000	0,88 <sup>^</sup>	0,60 <sup>^</sup>
	EG B	4	1			80,00		80,00	80,00	4,00	0,25	80,00	0,206		0,88 <sup>^</sup>	0,60 <sup>^</sup>
↑ Alkaline phosphatase	EG	41	31			56,94		82,00	22,50	1,14	0,86	55,56	0,606		0,14	0,06
	EG A	20	26	9	9	43,48	50,00	68,97	25,71	0,87	1,13	45,31	0,780	0,002*	-0,13	-0,06
	EG B	21	5			80,77		70,00	64,29	1,62	0,38	68,18	0,049*		0,62 <sup>^</sup>	0,32 <sup>^</sup>

Notes: ↓ – decrease in indicator's content; ↑ – increase in indicator's content; TP – true positive results; FN – false negative results; FP – false positive results; TN – true negative results; Se – sensitivity; Sp – specificity; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; LR+ – positive likelihood ratio; LR- – negative likelihood ratio; DE – diagnostic efficiency (accuracy); p<sub>1</sub> – comparison of the studied groups with the comparison group; p<sub>2</sub> – comparison of osteopenia with osteoporosis; \* – statistically significant difference (p < 0.050); ^ – significant direct stochastic relationship between the indicator and certain bone structure disorder (YCA ≥0.50 or/and CC ≥0.30).

Vitamin D insufficiency in serum is not valuable for detecting or ruling out bone disorder, as it has significant inverse stochastic relationship with all manifestations of impaired BMD (YCA >-0.50), indicating that the feature is most likely characteristic of normal BMD, although it is not diagnostically valuable in this case ( $p > 0.050$ ).

Vitamin D deficiency in serum, which has significant direct stochastic relationship with all manifestations of bone structure disorders (YCA >0.50), has sensitivity for impaired BMD in general – 90.91 %, for osteopenia – 100.00 %, for osteoporosis – 83.33 %, specificity – 40.00 % for each manifestation of the bone disorder, positive predictive value – 76.92 % for impaired BMD in general and 62.00 % each for osteopenia and osteoporosis, negative predictive value – 66.67 %, 100.00 % and 66.67 %, respectively, positive likelihood ratio is 1.52, 1.37 and 1.39, respectively, and negative likelihood ratio is 0.23, 0.00 and 0.42, respectively, however statistically significantly does not differ between the studied groups and the comparison group ( $p > 0.050$ ).

Decrease in serum osteocalcin content has significant direct stochastic relationship with impaired BMD in general (YCA = 0.74; CC = 0.42) and osteoporosis in particular (YCA = 1.00; CC = 0.67); has sensitivity for impaired BMD in general – 81.82 % and for osteoporosis – 100.00 %; specificity – 60.00 % for each of the manifestations; positive predictive value – 81.82 % for impaired BMD in general and 75.00 % – for osteoporosis; negative predictive value is 60.00 % and 100.00 %, respectively, positive likelihood ratio is 2.05 and 2.50, respectively, and negative likelihood ratio is 0.30 and 0.00, respectively, but not statistically significantly different between groups ( $p > 0.050$ ).

Increase in P1NP content in serum has significant direct stochastic relationship with each bone structure disorder (YCA >0.50; CC >0.30). Sensitivity and specificity for each of bone lesions are 80.00 %. Positive predictive value for impaired BMD in general is 88.89 %, negative predictive value is 66.67 %, while for osteopenia and osteoporosis these values are 80.00 % each. Increase in P1NP content for each of the bone disorder has positive likelihood ratio of 4.00 and negative likelihood ratio of 0.25, respectively, but difference between manifestations of impaired BMD and normal BMD is not significant in any of cases ( $p > 0.050$ ).

Increase in alkaline phosphatase content in serum has significant direct stochastic relationship only with osteoporosis (EG B and CG: YCA = 0.62; CC = 0.32) and is statistically significantly different in patients with osteoporosis and normal BMD ( $p = 0.049$ ) and in patients with osteoporosis and osteopenia ( $p = 0.002$ ), so it can be diagnostically valuable marker for osteoporosis. Increase in alkaline phosphatase content is characterized by average sensitivity (80.77 %) to osteoporosis. Specificity for osteoporosis is 50.00 %. Positive and negative predictive values of the test are 70.00 % and 64.29 %, respectively. Probability of detecting an increase in alkaline phosphatase content in serum of LC patient with osteoporosis is 1.26 times higher than in LC patient with normal BMD (positive likelihood ratio is 1.26), and probability that increase in serum alkaline phosphatase will be absent in LC patient with

osteoporosis is 2.63 times lower, compared with LC patient with normal BMD (negative likelihood ratio is 0.38).

According to the recommendations for the management of patients with bone structure disorders, bone-specific alkaline phosphatase has a diagnostic value for assessing the state of bones (osteoblastic function). However, in our study we determined the content of total alkaline phosphatase in serum. This is due to the fact that the determination of bone-specific alkaline phosphatase is not always available. In contrast, total alkaline phosphatase is an available indicator and is routinely determined in patients with LC.

The source of approximately 50.00 % of alkaline phosphatase in blood are bones. The obtained result of the studied indicator may also depend on the choice of research methodology. The possibility of cross-reactivity between the liver and bone fractions of alkaline phosphatase does not exclude errors in the research results [3]. An increase in alkaline phosphatase content in the liver may be accompanied by false-positive results during the study of bone-specific alkaline phosphatase.

A study of young people revealed a negative correlation between total alkaline phosphatase and lumbar BMD [14].

In addition, it was found that an increase in alkaline phosphatase content in postmenopausal women serum is associated with an increase in bone metabolism. The content of this indicator was correlated with the bone-specific fraction before and after treatment with bisphosphonates [11].

The degree of liver fibrosis can affect the total alkaline phosphatase content. But this indicator can be useful in evaluating the prescribed treatment of bone disorders in patients with liver disease [7,20].

Therefore, the results obtained by us during the study indicate that only increase in alkaline phosphatase content in serum can be diagnostically valuable medium-sensitive marker of osteoporosis in patients with LC. Although other indicators of CPM and bone turnover did not confirm their diagnostic value in our study, they may be useful for monitoring pathogenetic changes in bone structure disorder and evaluating the effectiveness of their treatment in patients with LC.

## Conclusion.

Characterization of calcium-phosphorus metabolism and bone turnover indicators in patients with liver cirrhosis and clarification of their diagnostic value for assessing bone structure disorders allow us to state that:

1. Bone structure disorder in general is characterized by vitamin D deficiency, decrease in osteocalcin content, and increase in P1NP content in blood serum, but none of these indicators are diagnostically valuable for assessing violation of bone mineral density in general.
2. Osteopenia is characterized by decrease in phosphorus content, vitamin D deficiency and increase in P1NP content in serum, although they are not diagnostically valuable for it.
3. Osteoporosis is characterized by vitamin D deficiency, decrease in osteocalcin content, increase in P1NP content, and increase in alkaline phosphatase content in serum. Diagnostically valuable marker of osteoporosis in patients with

liver cirrhosis is an increase in alkaline phosphatase content, which has medium sensitivity (80.77 %) and positive predictive value (70.00 %) for it.

4. The absence of bone structure disorder is most likely characterized by vitamin D insufficiency, although it is not diagnostically valuable for normal bone mineral density.

## REFERENCES

1. Coronado-Zarco R, Olascoaga-Gómez de León A, García-Lara A, et al. Nonpharmacological interventions for osteoporosis treatment: Systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoporos Sarcopenia*. 2019;5:69-77.
2. Iftikhar A, Ahmed ST, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. *J Adv Med Med Res*. 2018;26:1-8.
3. Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev/Aust Assoc Clin Biochem*. 2005;26:97.
4. Patel A, Silverman S, Baghdadi J, et al. Osteoporotic Fracture Risk and Health Care Burden in Patients with Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:543-548.
5. Chang CH, Chang CJ, Wang YC, et al. Increased incidence, morbidity, and mortality in cirrhotic patients with hip fractures: A nationwide population-based study. *J Orthop Surg*. 2020;28.
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44.
7. Leslie W, Bernstein C, Leboff M, et al. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003;125:941-966.
8. Wester A, Ndegwa N, Hagström H. Risk of Fractures and Subsequent Mortality in Alcohol-Related Cirrhosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;1-10.e7.
9. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: Incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019;14:1-9.
10. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022 3310. 2022;33:2049-2102.
11. Mukaiyama K, Kamimura M, Uchiyama S, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27:413-418.
12. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019;14:85-102.
13. Adeyemi O. Measures of Association for Research in Educational Planning and Administration. *Res J Math Stat*. 2011;3:82-90.
14. Shu J, Tan A, Li Y, et al. The correlation between serum total alkaline phosphatase and bone mineral density in young adults. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2022;23:1-8.
15. Mandell BF. Understanding medical tests and test results. *MSD Manual Professional Version*; 2021; modified 2022:1-5.
16. Zaiontz C. Real Statistics Resource Pack for Excel. 2020.

17. Aibar-Almazán A, Voltres-Martínez A, Castellote-Caballero Y, et al. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23:9465.

18. Wu CH, Chang YF, Chen CH, et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom*. 2021;24:3-13.

19. Yule GU. On the Methods of Measuring Association Between Two Attributes. *J R Stat Soc*. 1912;75:579.

20. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Delgado L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density. *Rev esp enferm dig*. 2013;105:609-621.

კალციუმისა და ფოსფორის ცვლისა და ძვლის მეტაბოლიზმის მაჩვენებლების დახასიათება ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში და მათი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ძვლების სტრუქტურის დარღვევის შესაფასებლად

**Drobinska Nataliia, Abrahamovych Orest, Abrahamovych Maryana,**

**Ivanochko Ruslana, Chemes Viktoriia**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.*

### Abstract.

**Introduction:** კალციუმისა და ფოსფორის ცვლისა (კვც) და ძვლის მეტაბოლიზმის მდგომარეობის შესახებ ღვიძლის ციროზის (ღც) მქონე პაციენტებში, აგრეთვე მათი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის გარკვევა ძვლის სტრუქტურის დარღვევის შესაფასებლად, ეხმარება ექიმს დროულად აღმოაჩინოს მათი დაზიანება და, მიღებული ინფორმაციის საფუძველზე, საშუალებას აძლევს აირჩიოს გონივრული კომპლექსური მკურნალობის ტაქტიკა.

**Aim:** ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში კალციუმისა და ფოსფორის ცვლისა და ძვლის მეტაბოლიზმის მაჩვენებელთა დახასიათება და მათი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის გამოკვლევა ძვლის სტრუქტურის დარღვევის გამოსავლენად.

**Materials and methods:** რანდომიზებული წესით, ღვიძლის ციროზის არსებობის მიხედვით წინასწარი სტრატეგიკაციით, კვლევაში იყო ჩართული 90 პაციენტი (27 ქალი და 63 მამაკაცი 18-დან 66 წლამდე ასაკისა), რომლებიც მკურნალობას გადიოდნენ ღვივის საოლქო ჰეპატოლოგიის ცენტრში (ღვივის საოლქო საბჭოს კომუნალური არაკომერციული საწარმო "ღვივის საოლქო კლინიკური საავადმყოფო") 2016-2020 წლებში. კვლევა ორ ეტაპად ჩატარდა. პირველი ეტაპის მიზანი იყო იმ ინფორმაციის მოპოვება, რომელიც მოგვცემდა კალციუმისა და ფოსფორის ცვლის (ზოგადი კალციუმის, იონიზებული კალციუმის, ფოსფორის, ზოგადი ვიტამინი D (25-ჰიდროქსივიტამინი D) და პთგ (პარათირეოიდული ჰორმონის)) მაჩვენებლების დახასიათების საშუალებას და ძვლის მეტაბოლიზმის (ოსტეოკალცინის, I ტიპის პროკოლაგენის ამინოტერმინალური პროპეპტიდის, სპეციფიკური I ტიპის კოლაგენის (P1NP) ფორმირებისთვის, ტუტე

ფოსფატაზას (ძვლის ფორმირების მარკერები), იზომერიზებული C-ტერმინალური ტელოპეპტიდის, სპეციფიკური I ტიპის კოლაგენის ძვლის ქსოვილში (β-Cross Laps) (ძვლის რეზორბციის მარკერი) დეგრადაციისთვის) მაჩვენებლების დახასიათების საშუალებას ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში, ხოლო მეორე ეტაპის მიზანი – გაირკვეს მიღებული ინფორმაციის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა მათში ძვლის სტრუქტურის დარღვევების შესაფასებლად. კვლევის ჩასატარებლად ჩამოყალიბდა საცდელი ჯგუფი (სჯ) (72 პაციენტი ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის დარღვევით (ძქმს), რომელიც დაყოფილ იქნა A საცდელ ჯგუფად (46 პაციენტი ოსტეოპენიით) და B საცდელ ჯგუფად (26 პაციენტი ოსტეოპოროზით) და შედარების ჯგუფად (ნორმალური ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის მქონე 18 პაციენტი). საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანისგან.

Results: გაირკვა, რომ სტატისტიკურად უტყუარად განსხვავდებოდა მხოლოდ სისხლის შრატში ტუტე ფოსფატაზას შემცველობის მომატების შემთხვევების სიხშირე ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში, თანდართული ოსტეოპენიითა და ოსტეოპოროზით ( $p = 0.002$ ), აგრეთვე ოსტეოპოროზისა და ნორმალური ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის ( $p = 0.049$ ) მქონე პაციენტებში. არსებითი პირდაპირი სტოქასტური კავშირი ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის დარღვევის მქონეებს ზოგადად აღმოუჩნდა D ვიტამინის დეფიციტი, ოსტეოკალცინის შემცველობის დაქვეითება და სისხლის შრატში P1NP-ის მომატებული შემცველობა (ჯ. იულის ასოციაციის (Yule's Coefficient of Association (YCA))  $>0.50$ ); ოსტეოპენიის მქონეებს - ფოსფორის შემცველობის დაქვეითება, D ვიტამინის დეფიციტი და P1NP-ის შემცველობის მომატება (YCA  $>0.50$ ), ხოლო ოსტეოპოროზის მქონეებს - D ვიტამინის დეფიციტი, ოსტეოკალცინის შემცველობის დაქვეითება, P1NP-ის შემცველობის მომატება და სისხლის შრატში ტუტე ფოსფატაზას შემცველობის მომატება (YCA  $>0.50$ ). არსებითი სტოქასტური უკუკავშირი დაფიქსირდა D ვიტამინის უკმარისობასა და ძვლის სტრუქტურის დარღვევის თითოეულ გამოვლინებას შორის (YCA  $<-0.50$ ), რაც, უფრო სავარაუდოა, მიუთითებს იმაზე, რომ ეს თვისება დამახასიათებელია ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის დარღვევის არარსებობისთვის.

მეორე ეტაპზე გამოვლინდა, რომ კალციუმისა და ფოსფორის ცვლისა და ძვლის მეტაბოლიზმის მაჩვენებლებს შორის, მხოლოდ სისხლის შრატში ტუტე ფოსფატაზას შემცველობის მომატება შეიძლება იყოს ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკურად ღირებული მარკერი ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში ( $p <0.050$ ; YCA  $>0.50$ ; კონტინგენციის კოეფიციენტი = 0.32), რომელსაც გააჩნია საშუალო მგრძობიარობა (80.77%) და მისთვის დადებითად სავარაუდო მნიშვნელობა (70.00%). კალციუმისა და ფოსფორის ცვლისა და ძვლის მეტაბოლიზმის სხვა მაჩვენებლებმა, მიუხედავად

იმისა, რომ არ დაადასტურეს თავისი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ჩვენს კვლევაში, შეიძლება სასარგებლო იყოს ძვლის სტრუქტურის დარღვევის პათოგენეტიკური ცვლილებების კონტროლისთვისა და მათი მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში.

Conclusion: გამოვლინდა კალციუმისა და ფოსფორის ცვლისა და ძვლის მეტაბოლიზმის მაჩვენებლები, რომლებიც დამახასიათებელია ძვლის სტრუქტურის დარღვევისთვის და მისი არარსებობისთვის ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში. მათ შორის დიაგნოსტიკურად ღირებულია სისხლის შრატში ტუტე ფოსფატაზას რაოდენობის მომატება, რომელიც არის ოსტეოპოროზის ზომიერად მგრძობიარე მარკერი.

Key words. ღვიძლის ციროზი, ოსტეოპოროზი, ოსტეოპენია, ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივე, კალციუმისა და ფოსფორის ცვლა, ძვლის მეტაბოლიზმი, ვიტამინი D, პარათირეოიდული ჰორმონი, ოსტეოკალცინი, P1NP, ტუტე ფოსფატაზა, β-Cross Laps.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОСТЕЙ

Наталья В. Дробинская, Орест О. Абрагамович, Марьяна О. Абрагамович, Руслана Б. Иваночко, Виктория В. Чемес Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого

Вступление: Информация о состоянии кальциево-фосфорного обмена (КФО) и костного метаболизма у больных циррозом печени (ЦП), а также выяснение их диагностической ценности для оценки нарушения структуры костей, будет способствовать врачу вовремя выявлять их поражение и на основании полученной информации – выбирать обоснованную комплексную лечебную тактику.

Цель: Охарактеризовать показатели кальциево-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных циррозом печени и выяснить их диагностическую ценность для выявления нарушения структуры костей.

Материалы и методы: В рандомизированный способ с предварительной стратификацией по наличию ЦП в исследование включено 90 больных (27 женщин и 63 мужчин в возрасте от 18 до 66 лет), которые находились на лечении во Львовском областном гепатологическом центре (Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Львовская областная клиническая больница») в период между 2016 и 2020 годами. Исследование выполнено в два этапа. Целью первого этапа было получение информации, которая позволила бы охарактеризовать показатели КФО (общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D (25-гидроксивитамина-D) и паратгормона) и костного метаболизма (остеокальцина, аминотерминального пропептида, специфического для формирования

коллагена I типа (P1NP), щелочной фосфатазы (маркеры формирования кости), изомеризированного C-концевого телопептида, специфического для деградации коллагена I типа в костной ткани ( $\beta$ -Cross Laps) (маркер резорбции кости) у больных ЦП, а на втором этапе – выяснение их диагностической ценности для оценки нарушения структуры костей у них. Для выполнения исследования образовали экспериментальную группу (ЭГ) (72 больных с нарушением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которую разделили на ЭГ А (46 больных с остеопенией) и ЭГ Б (26 больных с остеопорозом), и группу сравнения (18 больных с нормальной МПКТ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты: На первом этапе выяснено, что статистически достоверно отличалась только частота случаев увеличения содержания в сыворотке крови щелочной фосфатазы у больных ЦП с остеопенией и остеопорозом ( $p = 0.002$ ), а также у больных с остеопорозом и нормальной МПКТ ( $p = 0.049$ ). Существенная прямая стохастическая связь с нарушенной МПКТ в целом имели дефицит витамина Д, уменьшение содержания остеокальцина и увеличение содержания P1NP в сыворотке крови (коэффициент ассоциации Дж. Юла (Yule's Coefficient of Association (YCA))  $>0.50$ ); с остеопенией – уменьшение содержания фосфора, дефицит витамина Д и увеличение содержания P1NP (YCA  $>0.50$ ), а с остеопорозом – дефицит витамина Д, уменьшение содержания остеокальцина, увеличение содержания P1NP и увеличение содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови (YCA  $>0.50$ ). Существенная

обратная стохастическая связь зафиксирована между недостаточностью витамина Д и каждым из проявлений нарушения структуры костей (YCA  $<-0.50$ ), что вероятнее всего указывает на то, что признак характерен для отсутствия нарушения МПКТ. На втором этапе обнаружено, что среди показателей КФО и костного метаболизма только увеличение содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови может быть диагностически ценным маркером остеопороза у больных ЦП ( $p < 0.050$ ; YCA  $>0.50$ ; коэффициент контингенции = 0.32), имеющий среднюю чувствительность (80.77 %) и положительное предполагаемое значение (70.00 %) для него. Другие показатели КФО и костного метаболизма хотя и не подтвердили свою диагностическую ценность в нашем исследовании, однако могут быть полезны для контроля за патогенетическими изменениями нарушения структуры костей и оценки эффективности их лечения у больных ЦП.

Выводы: Определены показатели кальциево-фосфорного обмена и костного метаболизма, которые характерны для нарушения структуры костей и их отсутствия у больных циррозом печени. Среди них диагностически ценно увеличение содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что является среднечувствительным маркером остеопороза.

Ключевые слова. Цирроз печени, остеопороз, остеопения, минеральная плотность костной ткани, кальциево-фосфорный обмен, костный метаболизм, витамин D, паратгормон, остеокальцин, P1NP, щелочная фосфатаза,  $\beta$ -Cross Laps