

Д.О. Некрут^{1,3}
О.В. Звягіна^{1,2}

¹Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

²Науково-дослідний інститут
реабілітації інвалідів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
МОЗ України

³Вінницька міська клінічна
лікарня № 1

Ключові слова:

глюкокортикоїд-індукований
остеопороз, первинний
біліарний холангіт,
аутоімунний гепатит 1-го типу,
оверлап-синдром.

ВИПАДОК ГЛЮКОКОРТИКОЇД-ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТКИ З ОВЕРЛАП-СИНДРОМОМ: ПЕРВИННИЙ БІЛІАРНИЙ ХОЛАНГІТ У ПОЄДНАННІ З АУТОІМУННИМ ГЕПАТИТОМ 1-ГО ТИПУ

Первинний біліарний холангіт та аутоімунний гепатит — найпоширеніший тип оверлап-синдрому, який виявляється у близько 8–10% пацієнтів. Для лікування оверлап-синдрому найчастіше використовується терапія 1-ї лінії, що включає урсодезоксихолеву кислоту, кортикостероїди з/без азатиоприну. Тяжким позапечінковим ускладненням є системна втрата кісткової тканини. **Мета.** Описати клінічний випадок та дослідити тактику ведення пацієнтки з глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом, первинним біліарним холангітом у поєднанні з аутоімунним гепатитом 1-го типу. **Результати.** Описано перебіг захворювання, проведені діагностичні заходи та отримуване лікування. **Висновки.** Цей клінічний випадок ведення пацієнтки з рідкісним поєднанням аутоімунного гепатиту з первинним біліарним холангітом, що ускладнився глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом, потребує особливої уваги з боку практикуючих лікарів для можливого попередження прогресування оверлап-синдрому та появи різноманітних ускладнень при проведенні патогенетичного лікування.

ВСТУП

Оверлап-синдром — термін, що використовується для патологічних станів, що включають біохімічні, гістологічні та імунологічні зміни, які характерні для більше ніж одного з аутоімунних захворювань печінки, а саме — аутоімунний гепатит (АІГ), первинний біліарний холангіт (ПБХ) та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ). Оверлап-синдром може бути представлений наступними комбінаціями: АІГ — ПБХ, АІГ — ПСХ, ПБХ — ПСХ або АІГ — ПБХ — ПСХ [1]. Клінічні прояви цих комбінацій дещо відрізняються, однак кожна з них неминуче прогресує до цирозу печінки.

ПБХ — АІГ є найпоширенішим типом оверлап-синдрому, який виявляється у близько 8–10% пацієнтів [2]. Незважаючи на невизначеність етіології та відсутність певних тригерів, аутоімунні захворювання печінки є результатом поєднання генетичних факторів та впливу навколишнього середовища [3]. Поширеними тригерами є інфекції, ліки та токсини [4]. Особливістю хронічних аутоімунних захворювань печінки з невідомою етіологією є потенційно тяжкі загострення, однак хороша відповідь на імуносупресивну терапію. Тому для лікування оверлап-синдрому (АІГ — ПБХ) найчастіше використовується терапія 1-ї лінії, що включає урсодезоксихолеву

кислоту (УДХК) та кортикостероїди з або без азатиоприну, яка має обнадійливі результати [5]. Тяжким позапечінковим ускладненням є системна втрата кісткової тканини [6, 7], що включає остеопороз і рідше — остеомаліцію. Патогенез цього розладу складний, і незалежно від етіології остеопорозу у пацієнтів з АІГ і ПБХ відзначають підвищений ризик спонтанних або малотравматичних переломів, що призводить до значної захворюваності пацієнтів, погіршення якості життя та навіть смерті пацієнтів [8]. Золотим стандартом вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) нині є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія. Зручним інструментом у відборі пацієнтів, які є в групі ризику остеопоротичних переломів протягом 10 років, є шкала FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [9]. Основною причиною розвитку остеопорозу при АІГ є застосування імуносупресивної терапії. Доза глюкокортикоїдів (ГК) в перерахунку на преднізолон, яка здатна викликати глюкокортикоїд-індукований остеопороз, протягом років знижувалася. Так, у 1986 р. доза становила $\geq 7,5$ мг ГК на добу протягом 6 міс, у 2001 р. — 5 мг/добу протягом ≥ 3 міс, а в 2017 р. — $\geq 2,5$ мг/добу з курсом лікування ≥ 3 міс [4, 10]. Доза ГК $> 7,5$ мг/добу у 5 разів підвищує ризик переломів, а 10 мг/добу протягом > 90 днів — до 17 разів, особливо у людей похило-

го віку. Крім добової дози ГК, на ризик виникнення остеопорозу впливають низький індекс маси тіла, фіброз печінки, тютюнопаління та алкоголь, спадковість, переломи стегна в анамнезі, які є незалежними факторами ризику втрати щільності кісткової тканини [11].

Мета: описати клінічний випадок та дослідити тактику ведення пацієнтки з глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом, віком 60 років, з АІГ — ПБХ на фоні тривалого прийому (близько 25 міс) преднізолону у дозі 5 мг.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому дослідженні використано дані скарг, анамнестичні дані, дані об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів обстеження з історії хвороби пацієнтки із АІГ, що мав перехрест із ПБХ. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації охорони прав людини та принципів біомедицини, відповідних законів України, конвенції Ради Європи про права людини. Отримано письмову інформовану згоду у пацієнтки на проведення дослідження, збір та обробку отриманих даних.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка Щ., віком 60 років, перебувала на лікуванні у Вінницькій міській клінічній лікарні № 1 (клінічне терапевтичне відділення № 2) з 19 лютого 2024 до 1 березня 2024 р. На момент госпіталізації хвора скаржилася на помірний біль у правому підребер'ї, жовтушність шкіри, свербіж шкіри помірної інтенсивності, зниження апетиту, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, які посилювалися за останні 2 тиж, періодичну печію.

З анамнезу хвороби відомо, що хворіє з 2016 р., коли вперше відмітила загальну слабкість, пожовтіння шкіри та склер, тоді ж було встановлено діагноз аутоімунний гепатит. Лікувалася амбулаторно. Стационарно вперше була пролікована у 2019 р. При об'єктивному обстеженні виявлено перкуторно зміни розмірів печінки за Курловим: 11х10х9 см, печінка виступала з-під реберної дуги на 1 см, була гладкою, безболісною при пальпації. У результатах лабораторних обстежень також виявлено деякі зміни: підвищення рівня загального білірубину — 51,3 ммоль/л, непрямого білірубину — 23,9 ммоль/л, прямого білірубину — 27,4 ммоль/л, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — 56 мм/год. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини виявлено дифузні структурні зміни паренхіми печінки, гепатомегалію. Призначене медикаментозне лікування було ефективним — при подальшому амбулаторному обстеженні виявлено нормалізацію печінкових проб та загального стану пацієнтки.

У 2021 р. пацієнтка повторно звернулася по стаціонарну медичну допомогу, оскільки знову виникли вищезазначені скарги, вперше з'явився свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні виявлено жовтушність шкіри та склер, множинні екскоріації особливо на шкірі рук внаслідок постійних розчухувань.

Встановлено підвищення рівня ШОЕ до 38 мм/год, загального білірубину — 115,0 ммоль/л, непрямого білірубину — 43,2 ммоль/л, прямого білірубину — 72,0 ммоль/л, лужної фосфатази — 75 ОД/л. Було виключено вірусне, токсичне та медикаментозно-індуковане ураження печінки. Проведено аналіз крові на аутоімунні захворювання печінки, за результатами якого отримано наступні зміни: антинуклеарні антитіла методом непрямої імунофлуоресценції ANA — 1:320 (референтний інтервал <1:100), антимітохондріальні антитіла методом непрямої імунофлуоресценції AMA — 1:10 000 (референтний інтервал <1:100), інші показники печінкового профілю в нормі. Проведено еластометрію печінки, де встановлено F2–F3 стадію фіброзу за шкалою METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis). Пацієнтці встановлено діагноз: оверлап-синдром: первинний біліарний холангіт у поєднанні з аутоімунним гепатитом 1-го типу (ANA 1:320; AMA 1:10 000), прогресуючий перебіг, F2–F3 за шкалою METAVIR. Було призначено відповідну терапію, що включала преднізолон за схемою, УДХК в дозі 13 мг/кг маси тіла на добу, азатіоприн 50 мг/добу. Пацієнтка дотримувалася цих рекомендацій, перебувала під наглядом гастроентеролога, загальний стан пацієнтки покращився.

У 2022 р. стан погіршився у зв'язку з появою болю в грудному відділі хребта при незначному фізичному навантаженні, який виник після травми грудної клітки. Пацієнтка поступила в стаціонарне відділення зі скаргами на біль у грудній клітці, задишку, загальну слабкість, жовтушність шкіри та склер, зуд шкіри. Було виконано рентген органів грудної порожнини, виявлено патологічний перелом груднини.

Рентгенографія грудного відділу хребта підтвердила виражені дегенеративно-дистрофічні зміни у вигляді остеопорозу. Тіла хребців — у вигляді «риб'ячих». Значне зменшення висоти тіл Т6, Т9, особливо Т12, L1. Кіфотична деформація 3-ї ст./60°/S-подібний сколіоз 2-ї ст., вторинний остеохондроз 2–3-ї ст. Деформація мечоподібного відростка груднини. На рентгенограмах поперекового відділу хребта в двох проєкціях: вісь хребта С-подібно відхилена вліво до 15°, тіла хребців ротівані вліво. Фізіологічний лордоз збережений. Співвідношення задніх відділів тіл хребців не порушено, субхондральний склероз замикаючих пластинок тіл хребців, контактних відділів суглобових відростків. Контури замикаючих пластинок чіткі, достатньо рівні. Остеопороз тіл хребців, тіла L1, L2 «риб'ячі», значне зменшення їх висоти. Висновок: лівобічний С-подібний сколіоз поперекового відділу хребта 2-ї ст. (за Дж. Коббом) з ротацією хребців. Остеохондроз поперекового відділу хребта. Остеопороз. Рівень 25(OH)D в сироватці крові 18 нг/мл.

Встановлений основний діагноз: оверлап-синдром: ПБХ у поєднанні із АІГ 1-го типу (AMA 1:10 000, ANA 1:320), помірний ступінь активності, прогресуючий перебіг, F2–F3 за шкалою METAVIR. Ускладнення: остеопороз тяжкого ступеня з компресій-

ними переломами тіл Th1 — Th11 — L1. Патологічний перелом тіла груднини з кутовим зміщенням.

У стаціонарі пацієнтка отримувала кетопрофен, дексаметазон, магнію сульфат, пантопрозол 40 мг 1 таблетка 1 р/добу, золедронову кислоту 100 мг внутрішньовенно (в/в) крапельно 1 р/рік, холекальциферол 20 тис. Од./тиждень, преднізолон 5 мг 1 р/добу, азатиоприн 50 мг 1 р/добу, препарат УДХК 250 мг вдень та 500 мг на ніч. Пацієнтці було призначено динамічний нагляд, а саме проведення денситометрії кожні 2 роки, контроль рівня 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові раз на рік, контроль печінкових проб кожні 3 міс.

ОБГОВОРЕННЯ

Оверлап-синдром вважається рідкісним захворюванням, часто прогресує до цирозу печінки. АІГ — ПБХ є найбільш вивченим із цих розладів, відмічається у 1–3% пацієнтів з ПБХ [12] і 7% пацієнтів з АІГ [13]. Діагноз АІГ встановлюється за наявності двох із наступних трьох критеріїв: (а) ANA $\geq 1:80$, (б) рівень імуноглобуліну G (IgG) у сироватці крові $> 1,1 \times$ верхньої межі норми (ВМН), (в) зразки біопсії печінки, що демонструють помірний або тяжкий перипортальний або перисептальний лімфоцитарний частковий некроз і (г) — виключено вірусний гепатит. ПБХ діагностується, якщо наявні 2 з наступних 3 критеріїв: (1) рівні лужної фосфатази $> 2 \times$ ВМН або рівні γ -глутамілтранспептидази $> 5 \times$ ВМН, (2) позитивний тест на антимітохондріальні антитіла (АМА), і (3) біопсійний зразок печінки, що демонструє жовтуваті ураження жовчних проток [14]. У нашої пацієнтки 2/3 критеріїв відповідали для кожного з АІГ та ПБХ, хоча біопсію печінки не проводили. Згідно з результатами дослідження, опублікованими в Американському журналі гастроентерології, у пацієнтів з АІГ відмічають підвищений ризик остеопоротичних переломів [15]. У цілому близько 20% пацієнтів з АІГ мають остеопороз та 42,9% — остеопенію [3]. Поширеність остеопорозу при ПБХ коливається у межах 20–45% [16].

Q. Wang та L. Sun [16] у метааналізі продемонстрували, що пацієнти з ПБХ мали вищий ризик щодо розвитку остеопорозу (відносний ризик (ВР) 2,79; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,26–6,16), МЩКТ нижнього поперекового відділу хребта (95% ДІ 0,13–(-0,04); $p=0,0002$), МЩКТ стегна (95% ДІ від -0,13 до -0,03, $p=0,002$) і поперекового відділу хребта (95% ДІ від -1,69 до -1,02, $p<0,00001$) порівняно з контрольною групою. Крім того, у пацієнтів з ПБХ відмічено ВР 1,86; 95% ДІ 1,54–2,24; $p<0,00001$ щодо розвитку переломів. Стосовно кореляції між частотою остеопорозу, віком та індексом маси тіла, то ці фактори є незалежними чинниками ризику серед населення в цілому. Однак у корейському дослідженні за участю 7062 осіб з АІГ із середнім періодом спостереження 5,4 року, середній вік пацієнтів становив 56 років (менопаузальний період), і більшість були жінками (84,3%). Тобто серед осіб з АІГ ризик остеопорозу вищий, ніж в популяції в цілому [15].

У роботі С. Schmidt та співавторів 2020 [3] у пацієнтів з АІГ зафіксовано виражені зміни в мікроархітектурі кортикальної кістки, головним чином пов'язані з віком, але не зі стадією захворювання, тривалістю захворювання або маркерами активності гепатиту [6]. Але провідною причиною підвищеного ризику остеопорозу у пацієнтів з АІГ є застосування ГК, тобто розвиток вторинного ГК-індукованого остеопорозу [17]. ГК впливають на диференціацію, кількість та функцію остеобластних клітин, а також стимулюють остеокластогенез і знижують експресію остеопротегерину. Однак найбільш суттєвим ефектом ГК у кістках є пригнічення формування кісток, що знижує ремоделювання кісткової тканини та підвищує ризик переломів [9].

Зазвичай дебют остеопорозу безсимптомний, пацієнт не дізнається про проблему, поки не знає перелому різної локалізації. Скринінг (DEXA-сканування або денситометрію) рекомендується починати у віці 65 років для жінок. Однак у пацієнтів з АІГ — ПБХ остеопороз на фоні лікування ГК розвивається раніше, і є необхідність у ранній діагностиці задля адекватної профілактики та попередження ускладнень остеопорозу [18].

Згідно з Рекомендаціями Американського коледжу ревматології щодо профілактики та лікування остеопорозу, індукованого ГК, 2022 р., всім дорослим (віком ≥ 18 років), які починають або продовжують терапію ГК $\geq 2,5$ мг/добу протягом > 3 міс, рекомендується виконати початкову клінічну оцінку ризику переломів, включаючи анамнез симптоматичних і безсимптомних переломів, FRAX (тільки вік ≥ 40 років) і МЩКТ з морфометрією тіл хребців (vertebral fracture assessment — VFA) або рентгенографією хребта без оцінки (PICO 8,1–8,4) [4].

Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases — AASLD) рекомендує використання вітаміну D, добавок кальцію та алендронату з метою профілактики розвитку остеопорозу [16].

ВИСНОВОК

Отже, цей клінічний випадок ведення пацієнтки з рідкісним поєднанням АІГ та ПБХ, що ускладнився ГК-індукованим остеопорозом, потребує особливої уваги з боку практикуючих лікарів для можливого попередження прогресування оверлап-синдрому та появи різноманітних ускладнень при проведенні патогенетичного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Freedman B.L., Danford C.J., Patwardhan V. et al.** (2020) Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5): 1449. doi.org/10.3390/jcm9051449.
2. **Salomon F., Riaz A., Zervos X. et al.** (2020) S2617 Autoimmune Hepatitis vs Primary Biliary Cholangitis: A Case of Overlap Syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 115: S1373–S1374. DOI: 10.14309/01.ajg.0000712516.63052.8e.
3. **Schmidt C., Stürznickel J., Strahl A. et al.** (2020) Bone microarchitecture in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(7): 1316–1325. doi.org/10.1002/jbmr.4289.

4. **Humphrey M.B., Russell L., Danila M.I. et al.** (2023) 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*, 75(12): 2088–2102. doi: 10.1002/art.42646.
5. **Chang M.L., Le P.H., Chen W.T. et al.** (2024) Hepatic and Extrahepatic Characteristics of Autoimmune Hepatitis: A 23-year Hospital-Based Cohort Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 1: 11. DOI: 10.1007/s10620-024-08439-0.
6. **Schmidt T., Schwinge D., Rolvien T. et al.** (2019) Th17 cell frequency is associated with low bone mass in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*, 70(5): 941–953. doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.035.
7. **van den Brand F.F., van der Veen K.S., Lissenberg-Witte B.I. et al.** (2019) Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(10): 1120–1126. doi.org/10.1111/apt.15528.
8. **Wariaghi G., Allali F., El Maghraoui A. et al.** (2010) Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 22(12): 1397–1401. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283283405939.
9. **Canalis E.** (2003) Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Current opinion in rheumatology*, 15(4): 454–457. DOI: 10.1097/00002281-200307000-00013.
10. **Головач І.Ю.** (2011) Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: етапи розвитку вчення в Україні та сучасний стан проблеми. *Біль. Суглоби. Хребет*, (3): 47–53.
11. **Кондратюк В.С., Івашківський О.І., Джус М.Б. та ін.** (2015) Випадок глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу на тлі ювенільного ревматоїдного артриту. *Український ревматологічний журнал*, (2): 82–87.
12. **Bonder A., Retana A., Winston D.M. et al.** (2011) Prevalence of primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(7): 609–612. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.019.
13. **Czaja A.J.** (1998) Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 28(2): 360–365. DOI: 10.1002/hep.510280210.
14. **Ozasan E., Efe C., Heurgué-Berlot A. et al.** (2014) Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(5): 863–869. doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.021.
15. **Lim J., Kim Y.J., Kim S. et al.** (2022) Increased risk of osteoporotic fracture in patients with autoimmune hepatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 10: 14309. doi: 10.14309/ajg.0000000000002354.
16. **Fan J., Wang Q., Sun L.** (2017) Association between primary biliary cholangitis and osteoporosis: meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 36: 2565–2571. DOI: 10.1007/s10067-017-3844-x.
17. **Briot K., Roux C.** (2015) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*; 1: e000014. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014.
18. **Zheng Jian-ping, Miao Hai-xiong, Zheng Shao-wei et al.** (2018) Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine*, 97(20): e10645. DOI: 10.1097/MD.00000000000010645.

A CASE OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN A PATIENT WITH OVERLAP SYNDROME: PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS TYPE 1

D.O. Nekrut^{1,3}, O.V. Zviahina²

¹National Pirogov Memorial Medical University

²Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University

³Vinnitsia City Clinical Hospital № 1

Abstract. Primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis are the most common type of overlap syndrome, which occurs in approximately 8–10% of patients. For the treatment of overlap syndrome (AIH-PBC), first-line therapy is most often used, which includes both ursodeoxycholic acid and corticosteroids, with or without azathioprine. Systemic bone loss is a serious extrahepatic complication. **Aim.** To describe a clinical case and investigate the management tactics of a patient with glucocorticoid-induced osteoporosis, primary biliary cholangitis combined with autoimmune hepatitis type 1. **Results.** The course of the disease, diagnostic measures and treatment received are described. **Conclusions.** This clinical case of management of a patient with a rare combination of AIH and PBC, complicated by glucocorticoid-induced osteoporosis, requires special attention of practicing doctors, for the possible prevention of the progression of the overlap syndrome and the appearance of various complications during pathogenetic treatment.

Key words: glucocorticoid-induced osteoporosis, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis type 1, overlap syndrome.

Відомості про авторів:

Некрут Дар'я Олександрівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

E-mail: ilchdaria@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1887-5222

Звягіна Оксана Володимирівна — PhD, асистент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

E-mail: zviahina89@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1840-8288