

**Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович,
М. О. Абрагамович, О. П. Фаюра,
М. Р. Ферко, І. Ю. Корнійчук,
Р. Б. Іваночко**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Діагностична й передбачувана цінність і відношення правдоподібності зміни показників деяких лабораторних синдромів та їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини

Вступ. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини (ПМЩКТ), проявом якого є остеопенія й остеопороз, що спричинює підвищення ламкості кісток, і, як наслідок, втрату працездатності, погіршення якості і вкорочення тривалості життя, досить часто трапляються у хворих на цироз печінки (ЦП) [1, 13, 14, 17, 18, 24, 27].

Для діагностики ПМЩКТ застосовують як інструментальні, так і лабораторні методи, які зазвичай не завжди доступні й досить дорогі [4, 5, 9–11, 15, 16, 22, 26, 28]. Виявлення у хворих на ЦП зміни деяких лабораторних показників крові, а також лабораторних синдромів, на які вони вказують, чи їх констеляцій, могли б рутинно використовувати клініцисти не тільки для комплексної оцінки стану печінки, але й для констатування чи заперечення ПМЩКТ, в тому числі остеопенії й остеопорозу, із огляду на певні особливості [3].

Мета дослідження. Дослідити діагностичну й передбачувану цінність і відношення правдоподібності зміни показників деяких лабораторних синдромів та їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріали й методи дослідження. Керуючись законами України (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»” [7]), Гельсінкською декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, рандомізованим способом у дослідження залучили 90 хворих на ЦП (27 жінок (30,0 %) і 63 чоловіки (70,0 %) віком 18–66 років). Усі вони з 2016 по 2020 рік були пацієнтами Львівського обласного гепатологічного центру на базі гастроентерологічно-

го відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

Для дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) застосовували ультразвукову денситометрію п'яткової кістки (УЗДМПК) [2, 6] (прилад Sonost-2000), за допомогою якої, згідно з рекомендаціями BOOЗ [25], визначали показник Т-критерію, виражений у стандартних відхиленнях (standard deviation (SD)). Якщо значення було менше $-1,0$ SD, діагностували ПМЩКТ (від $-1,0$ до $-2,5$ SD – остеопенія, а менше або дорівнювало $-2,5$ SD – остеопороз), більше або дорівнювало $-1,0$ SD – норму МЩКТ, на основі чого пацієнтів стратифіковано на дослідну групу (ДГ) (72 (80,0 %) із ПМЩКТ), поділену на ДГ А (46 (63,9 %) з остеопенією) і ДГ Б (26 (36,1 %) з остеопорозом), та групу порівняння (ГП) (18 (20,0 %) без ПМЩКТ).

Для виявлення змін лабораторних показників здійснювали забір венозної крові зранку натще, а відтак за допомогою абсорбційної фотометрії визначали аспартатамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ), тимолову пробу (ТП), загальний білок, альбуміни, γ -глобуліни, лужну фосфатазу (ЛФ), γ -глутамілтранспептидазу (ГГТП), загальний білірубін, креатинін, холестерол, тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), за допомогою потенціометрії з використанням йон-селективних електродів – показники калію, натрію, коагулометрії – фібриногену, а також протромбіновий індекс (ПТІ) – відношення часу згортання контрольної плазми до часу згортання досліджуваної плазми (у відсотках).

На основі результатів дослідження лабораторних показників і виявлення їх зміни діагностували лабораторні синдроми у хворих на ЦП, а саме: цитолізний синдром (у разі збільшення вмісту АЛТ чи АСТ у плазмі крові); мезенхімально-запальний синдром (у разі підвищення показників ТП чи γ -глобулінів), синдром гепатоцелюлярної недостатності (у разі зменшення фібриногену, ПТІ, загального білка чи альбумінів), холестази́йний синдром (у разі збільшення значень ЛФ, ГГТП чи загального білірубину), синдром портосистемного шунтування (у разі зниження показників натрію, калію чи підвищення креатиніну), синдром дисліпідемії (у разі збільшення вмісту холестеролу, В-ліпопротеїдів, тригліцеридів, ЛПНЩ чи зменшення ЛПВЩ в сироватці крові).

На *першому етапі* дослідження вивчали чутливість (Sensitivity – Se, %) і специфічність (Specificity – Sp, %) (показники діагностичної цінності), позитивне й негативне передбачувані значення ((Positive Predictive Value – PPV, % і Negative Predictive Value – NPV, %) (показники передбачуваної цінності), відношення правдоподібності позитивного та негативного результату (Positive Likelihood Ratio, LR+ і Negative Likelihood Ratio, LR-) зміни лабораторних показників (*перший крок першого етапу дослідження*), лабораторних синдромів і констеляцій лабораторних син-

дромів (*другий крок першого етапу дослідження*) та одночасного прояву певної кількості лабораторних синдромів ЦП із шести досліджуваних (*третій крок першого етапу дослідження*), які мали деякі особливості, а саме – статистично достовірно відрізнялися (результат точного критерію Р. Фішера $<0,05$) [20], або істотний прямий стохастичний зв'язок із певним ураженням кісток, підтверджений за допомогою коефіцієнта асоціації Дж. Юла (Yule's Coefficient of Association – YCA), чи контингенції (Coefficient Contingency – CC), якщо YCA становив 1,00 ($YCA \geq 0,5$ і $CC \geq 0,3$) [12, 27].

Найбільш цінними вважали ті лабораторні показники, лабораторні синдроми чи їх констеляції, які одночасно підтверджувалися обома обраними статистичними критеріями.

На *другому етапі*, на основі відношення правдоподібності й передтестової ймовірності (поширеності) уражень кісток, отриманої за результатами УЗДМПК, за допомогою номограм теорему Байєса (E. Bayes) [8, 19, 21, 23] обчислено та зображено посттестову ймовірність ПМЩКТ і її проявів за наявності або відсутності найбільш цінних маркерів, отриманих на першому етапі дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати *першого етапу дослідження* наведені в таблиці.

Діагностична й передбачувана цінність і відношення правдоподібності зміни деяких лабораторних показників, лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та остеопенією й остеопорозом у тому числі

Показники		Дослідні групи	TP	FN	FP	TN	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	LR+	LR-	Ac, %	p_1	p_2	YCA	CC
Лабораторні показники крові	$\uparrow$ АСТ (жін. – $<31,0$ од./л; чол. – $<37,0$ од./л)	ДГ	59	13	14	4	81,94	22,22	80,82	23,53	1,05	0,81	70,00	0,739		0,13	0,04
		ДГ А	34	12	14	4	73,91	22,22	70,83	25,00	0,95	1,17	59,38	1,000	0,024*	-0,11	-0,04
		ДГ Б	25	1	14	4	96,15	22,22	64,10	80,00	1,24	0,17	65,91	0,142		0,75^	0,28
	$\uparrow$ ТП (0–5)	ДГ	18	54	1	17	25,00	94,44	94,74	23,94	4,50	0,79	38,89	0,105		0,70^	0,19
		ДГ А	12	34	1	17	26,09	94,44	92,31	33,33	4,70	0,78	45,31	0,089	1,000	0,71^	0,23
		ДГ Б	6	20	1	17	23,08	94,44	85,71	45,95	4,15	0,81	52,27	0,211		0,67^	0,24
	$\uparrow$ γ -глобуліни (12–22 %)	ДГ	55	17	14	4	76,39	22,22	79,71	19,05	0,98	1,06	65,56	1,000		-0,04	-0,01
		ДГ А	31	15	14	4	67,39	22,22	68,89	21,05	0,87	1,47	54,69	0,548	0,021*	-0,26	-0,10
		ДГ Б	24	2	14	4	92,31	22,22	63,16	66,67	1,19	0,35	63,64	0,208		0,55^	0,21
	$\downarrow$ ПП (80–100 %)	ДГ	66	6	15	3	91,67	16,67	81,48	33,33	1,10	0,50	76,67	0,376		0,38	0,11
		ДГ А	41	5	15	3	89,13	16,67	73,21	37,50	1,07	0,65	68,75	0,676	0,408	0,24	0,08
		ДГ Б	25	1	15	3	96,15	16,67	62,50	75,00	1,15	0,23	63,64	0,289		0,67^	0,22
	$\uparrow$ ЛФ (жін. – $<98,0$ од./л; чол. – $<128,0$ од./л)	ДГ	41	31	9	9	56,94	50,00	82,00	22,50	1,14	0,86	55,56	0,608		0,14	0,06
		ДГ А	20	26	9	9	43,48	50,00	68,97	25,71	0,87	1,13	45,31	0,781	0,003*	-0,13	-0,06
		ДГ Б	21	5	9	9	80,77	50,00	70,00	64,29	1,62	0,38	68,18	0,049*		0,62^	0,32^
	$\downarrow$ калій (3,4–5,8 ммоль/л)	ДГ	7	65	0	18	9,72	100,00	100,00	21,69	INF	0,90	27,78	0,337		1,00	0,15
		ДГ А	2	44	0	18	4,35	100,00	100,00	29,03	INF	0,96	31,25	1,000	0,090	1,00	0,11
		ДГ Б	5	21	0	18	19,23	100,00	100,00	46,15	INF	0,81	52,27	0,068		1,00	0,30^
	$\uparrow$ загальний холестерол ($<5,2$ ммоль/л)	ДГ	10	62	1	17	13,89	94,44	90,91	21,52	2,50	0,91	30,00	0,452		0,47	0,10
		ДГ А	8	38	1	17	17,39	94,44	88,89	30,91	3,13	0,87	39,06	0,425	0,311	0,56^	0,15
		ДГ Б	2	24	1	17	7,69	94,44	66,67	41,46	1,38	0,98	43,18	1,000		0,17	0,04
	$\downarrow$ ЛПВЩ (жін. – $>1,68$ ммоль/л; чол. – $>1,45$ ммоль/л)	ДГ	69	3	9	9	95,83	50,00	88,46	75,00	1,92	0,08	86,67	$<0,001^*$		0,92^	0,54^
		ДГ А	43	3	9	9	93,48	50,00	82,69	75,00	1,87	0,13	81,25	$<0,001^*$	0,549	0,87^	0,50^
		ДГ Б	26	0	9	9	100,00	50,00	74,29	100,00	2,00	0,00	79,55	$<0,001^*$		1,00	0,61^

Лабораторні синдроми та їх констеляції	Цитолізний	ДГ	60	12	16	2	83,33	11,11	78,95	14,29	0,94	1,50	68,89	0,727		-0,23	-0,06
		ДГ А	35	11	16	2	76,09	11,11	68,63	15,38	0,86	2,15	57,81	0,320	0,045*	-0,43	-0,14
		ДГ Б	25	1	16	2	96,15	11,11	60,98	66,67	1,08	0,35	61,36	0,558		0,52^	0,14
	Холестазний	ДГ	59	13	16	2	81,94	11,11	78,67	13,33	0,92	1,63	67,78	0,726		-0,28	-0,07
		ДГ А	35	11	16	2	76,09	11,11	68,63	15,38	0,86	2,15	57,81	0,320	0,115	-0,43	-0,14
		ДГ Б	24	2	16	2	92,31	11,11	60,00	50,00	1,04	0,69	59,09	1,000		0,20	0,06
	Цитолізний + гепатоцелюлярної недостатності	ДГ	57	15	15	3	79,17	16,67	79,17	16,67	0,95	1,25	66,67	1,000		-0,14	-0,04
		ДГ А	32	14	15	3	69,57	16,67	68,09	17,65	0,83	1,83	54,69	0,353	0,007*	-0,37	-0,14
		ДГ Б	25	1	15	3	96,15	16,67	62,50	75,00	1,15	0,23	63,64	0,289		0,67^	0,22
	Цитолізний + холестазний	ДГ	55	17	15	3	76,39	16,67	78,57	15,00	0,92	1,42	64,44	0,753		-0,21	-0,07
		ДГ А	31	15	15	3	67,39	16,67	67,39	16,67	0,81	1,96	53,13	0,236	0,021*	-0,42	-0,16
		ДГ Б	24	2	15	3	92,31	16,67	61,54	60,00	1,11	0,46	61,36	0,386		0,41	0,14
	Мезенхімально-запальний + дисліпідемії	ДГ	21	51	2	16	29,17	88,89	91,30	23,88	2,63	0,80	41,11	0,142		0,53^	0,17
		ДГ А	14	32	2	16	30,43	88,89	87,50	33,33	2,74	0,78	46,88	0,197	0,794	0,56^	0,20
		ДГ Б	7	19	2	16	26,92	88,89	77,78	45,71	2,42	0,82	52,27	0,270		0,49	0,19
	Гепатоцелюлярної недостатності + холестазний	ДГ	57	15	15	3	79,17	16,67	79,17	16,67	0,95	1,25	66,67	1,000		-0,14	-0,04
		ДГ А	33	13	15	3	71,74	16,67	68,75	18,75	0,86	1,70	56,25	0,522	0,067	-0,33	-0,12
		ДГ Б	24	2	15	3	92,31	16,67	61,54	60,00	1,11	0,46	61,36	0,386		0,41	0,14
	Цитолізний + мезенхімально-запальний + дисліпідемії	ДГ	19	53	1	17	26,39	94,44	95,00	24,29	4,75	0,78	40,00	0,064		0,72^	0,20
		ДГ А	13	33	1	17	28,26	94,44	92,86	34,00	5,09	0,76	46,88	0,089	0,783	0,74^	0,25
		ДГ Б	6	20	1	17	23,08	94,44	85,71	45,95	4,15	0,81	52,27	0,211		0,67^	0,24
	Цитолізний + гепатоцелюлярної недостатності + холестазний	ДГ	53	19	14	4	73,61	22,22	79,10	17,39	0,95	1,19	63,33	1,000		-0,11	-0,04
		ДГ А	29	17	14	4	63,04	22,22	67,44	19,05	0,81	1,66	51,56	0,377	0,011*	-0,34	-0,14
		ДГ Б	24	2	14	4	92,31	22,22	63,16	66,67	1,19	0,35	63,64	0,208		0,55^	0,21
	Цитолізний + гепатоцелюлярної недостатності + дисліпідемії	ДГ	25	47	3	15	34,72	83,33	89,29	24,19	2,08	0,78	44,44	0,166		0,45	0,16
		ДГ А	18	28	3	15	39,13	83,33	85,71	34,88	2,35	0,73	51,56	0,138	0,440	0,53^	0,22
		ДГ Б	7	19	3	15	26,92	83,33	70,00	44,12	1,62	0,88	50,00	0,489		0,30	0,12
	Мезенхімально-запальний + гепатоцелюлярної недостатності + дисліпідемії	ДГ	20	52	2	16	27,78	88,89	90,91	23,53	2,50	0,81	40,00	0,220		0,51^	0,16
		ДГ А	13	33	2	16	28,26	88,89	86,67	32,65	2,54	0,81	45,31	0,198	1,000	0,52^	0,18
		ДГ Б	7	19	2	16	26,92	88,89	77,78	45,71	2,42	0,82	52,27	0,270		0,49	0,19
	Мезенхімально-запальний + холестазний + дисліпідемії	ДГ	19	53	2	16	26,39	88,89	90,48	23,19	2,38	0,83	38,89	0,223		0,48	0,14
		ДГ А	13	33	2	16	28,26	88,89	86,67	32,65	2,54	0,81	45,31	0,198	0,783	0,52^	0,18
		ДГ Б	6	20	2	16	23,08	88,89	75,00	44,44	2,08	0,87	50,00	0,439		0,41	0,15
	Цитолізний + мезенхімально-запальний + гепатоцелюлярної недостатності + дисліпідемії	ДГ	18	54	1	17	25,00	94,44	94,74	23,94	4,50	0,79	38,89	0,105		0,70^	0,19
		ДГ А	12	34	1	17	26,09	94,44	92,31	33,33	4,70	0,78	45,31	0,089	1,000	0,71^	0,23
		ДГ Б	6	20	1	17	23,08	94,44	85,71	45,95	4,15	0,81	52,27	0,211		0,67^	0,24
	Цитолізний + мезенхімально-запальний + холестазний + дисліпідемії	ДГ	18	54	1	17	25,00	94,44	94,74	23,94	4,50	0,79	38,89	0,105		0,70^	0,19
		ДГ А	12	34	1	17	26,09	94,44	92,31	33,33	4,70	0,78	45,31	0,089	1,000	0,71^	0,23
		ДГ Б	6	20	1	17	23,08	94,44	85,71	45,95	4,15	0,81	52,27	0,211		0,67^	0,24
	Цитолізний + мезенхімально-запальний + гепатоцелюлярної недостатності + холестазний + дисліпідемії	ДГ	17	55	1	17	23,61	94,44	94,44	23,61	4,25	0,81	37,78	0,108		0,68^	0,18
		ДГ А	11	35	1	17	23,91	94,44	91,67	32,69	4,30	0,81	43,75	0,154	1,000	0,68^	0,21
		ДГ Б	6	20	1	17	23,08	94,44	85,71	45,95	4,15	0,81	52,27	0,211		0,67^	0,24

Одночасний прояв певної кількості синдромів	Одночасний прояв двох синдромів із шести	ДГ	7	65	1	17	9,72	94,44	87,50	20,73	1,75	0,96	26,67	1,000		0,29	0,06
		ДГ А	7	39	1	17	15,22	94,44	87,50	30,36	2,74	0,90	37,50	0,424	0,044*	0,51^	0,13
		ДГ Б	0	26	1	17	0,00	94,44	0,00	39,53	0,00	1,06	38,64	0,409		-1,00	-0,18
	Одночасний прояв трьох синдромів із шести	ДГ	15	57	4	14	20,83	77,78	78,95	19,72	0,94	1,02	32,22	1,000		-0,04	-0,01
		ДГ А	5	41	4	14	10,87	77,78	55,56	25,45	0,49	1,15	29,69	0,255	0,013*	-0,40	-0,15
		ДГ Б	10	16	4	14	38,46	77,78	71,43	46,67	1,73	0,79	54,55	0,333		0,37	0,17
	Одночасний прояв п'яти синдромів із шести	ДГ	15	57	0	18	20,83	100,00	100,00	24,00	INF	0,79	36,67	0,035*		1,00	0,22
		ДГ А	8	38	0	18	17,39	100,00	100,00	32,14	INF	0,83	40,63	0,093	0,376	1,00	0,24
		ДГ Б	7	19	0	18	26,92	100,00	100,00	48,65	INF	0,73	56,82	0,031*		1,00	0,36^

Примітки: ↓ – зниження показника менше за норму; ↑ – підвищення показника більше за норму; (...) – у дужках наведено референтні значення показників; TP – істинно позитивні результати тесту; FN – хибнонегативні результати тесту; FP – хибнопозитивні результати тесту; TN – істинно негативні результати тесту; Se – чутливість; Sp – специфічність; PPV – позитивне передбачуване значення; NPV – негативне передбачуване значення; LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату тесту; LR- – відношення правдоподібності негативного результату тесту; As – діагностична ефективність (точність); p_1 – значення точного критерію Р. Фішера у разі порівняння із групою порівняння (ДГ і ГП; ДГ А і ГП; ДГ Б і ГП); p_2 – значення точного критерію Р. Фішера в разі порівняння ДГ А з ДГ Б; * – статистично достовірна різниця між частотою випадків у групах ($p < 0,05$); YCA – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між відхиленням певного лабораторного показника чи лабораторним синдромом, чи констеляцією лабораторних синдромів, чи одночасним проявом певної кількості лабораторних синдромів і певним ураженням кісток; CC – значення коефіцієнта контингенції для підтвердження стохастичного зв'язку між відхиленням певного лабораторного показника, чи лабораторним синдромом, чи констеляцією лабораторних синдромів, чи одночасним проявом певної кількості лабораторних синдромів і певним ураженням кісток; ^ – істотний стохастичний зв'язок між досліджуваною ознакою і певним ураженням кісток ($YCA \geq 0,5$, або $CC \geq 0,3$).

За результатами *першого кроку першого етапу* збільшення вмісту АСТ у крові, яке траплялося у 59 (80,82 %) хворих ДГ (34 (46,57 %) – ДГ А і 25 (34,25 %) – ДГ Б) та у 14 (19,18 %) хворих ГП, що статистично достовірно відрізняється за частотою випадків у хворих на ЦП з остеопенією й остеопорозом ($p = 0,024$), має істотний прямий стохастичний зв'язок з остеопорозом ($YCA = 0,75$) і не має з ПМЩКТ загалом ($YCA = 0,13$) та з остеопенією ($YCA = -0,11$), тому може мати певну цінність лише для остеопорозу. Чутливість збільшення вмісту АСТ у крові для остеопорозу – 96,15 %, специфічність – 22,22 %, тоді як позитивне передбачуване значення для остеопорозу – 64,10 %, а негативне – 80,00 %. Імовірність виявити збільшення вмісту АСТ у крові у хворого з остеопорозом у 1,24 разу вища, ніж у хворого без ПМЩКТ ($LR+ = 1,24$), а ймовірність відсутності збільшення вмісту АСТ у крові у хворого без ПМЩКТ у 5,88 разу вища, ніж у хворого з остеопорозом ($LR- = 0,17$).

Підвищення показника ТП у 18 (94,74 %) хворих ДГ (12 (63,16 %) – ДГ А і 6 (31,58 %) – ДГ Б) та в 1 (5,26 %) хворого ГП має підтверджений прямий стохастичний зв'язок із усіма проявами ПМЩКТ (ДГ і ГП: $YCA = 0,70$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,71$; ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$). Чутливість підвищення показника ТП для ПМЩКТ становить 25,00 %, для остеопенії – 26,09 %, для остеопорозу – 23,08 %, а специфічність – 94,44 % для кожного ураження кісток. Позитивне передбачуване значення для ПМЩКТ загалом – 94,74 %, для остеопенії – 92,31 %, для остеопорозу – 85,71 %, а негативне передбачуване значення – 23,94, 33,33 і 45,95 % відповідно. Відношення правдоподібності позитивного результату вказує на ймовірність виявити підвищення показника ТП у хворого з ПМЩКТ у 4,15–4,70 разу вищу, ніж у хворого на ЦП з МЩКТ у межах норми ($LR+ = 4,15–4,70$), а відношення правдоподібності негативного результату – на вищу у 1,23–1,27 разу

ймовірність відсутності підвищення показника ТП за відсутності ПМЩКТ порівняно з хворим із ПМЩКТ ($LR- = 0,79–0,81$).

Підвищення показника γ -глобулінів траплялося у 55 (79,71 %) хворих ДГ (31 (44,93 %) – ДГ А і 24 (34,78 %) – ДГ Б), а також у 14 (20,29 %) хворих ГП. Хоча статистично достовірна різниця була між частотою випадків ДГ А і ДГ Б ($p = 0,021$), істотний прямий стохастичний зв'язок підвищення показника γ -глобулінів фіксували тільки з остеопорозом ($YCA = 0,55$), тому він міг би мати певну цінність лише для остеопорозу. Чутливість для остеопорозу становить 92,31 %, специфічність – 22,22 %, а позитивне й негативне передбачувані значення – 63,16 і 66,67 % відповідно. Відношення правдоподібності позитивного результату становить 1,19, а відношення правдоподібності негативного результату – 0,35.

Зменшення значень ПТІ виявлено у 66 (81,48 %) хворих ДГ (41 (50,62 %) – ДГ А і 25 (30,86 %) – ДГ Б), а також у 15 (18,52 %) хворих ГП. Не виявлено статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$), але констатовано істотний стохастичний зв'язок із остеопорозом. Чутливість зменшення значень ПТІ для остеопорозу становить 96,15 %, специфічність – 16,67 %, позитивне і негативне передбачувані значення – 62,50 і 75,00 %, відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів – 1,15 і 0,23 відповідно.

Збільшення ЛФ фіксували у 41 (82,00 %) хворого ДГ (20 (40,00 %) – ДГ А і 21 (42,00 %) – ДГ Б) та у 9 (18,00 %) хворих ГП. Наявність статистично достовірної різниці між частотою випадків у ДГ Б і ГП ($p = 0,049$) і ДГ А та ДГ Б ($p = 0,003$), а також істотний зв'язок із остеопорозом ($YCA = 0,62$; $CC = 0,32$), з урахуванням показників діагностичної й передбачуваної цінності, свідчать, що збільшення ЛФ може бути цінним середньочутливим маркером остеопорозу. Чут-

ливість збільшення ЛФ для остеопорозу сягає 80,77 %, специфічність – 50,00 %, позитивне і негативне передбачувані значення – 70,00 і 64,29 % відповідно. Відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів становить 1,62 і 0,38 відповідно, що свідчить про вищу у 1,62 рази ймовірність наявності збільшення ЛФ у хворого на ЦП з остеопорозом, ніж у хворого з нормою МЩКТ, та вищу у 2,63 рази ймовірність відсутності збільшення ЛФ у хворого з нормою МЩКТ, ніж у хворого з остеопорозом.

Зниження показника калію виявлено лише у 7 (100,00 %) хворих ДГ (2 (28,57 %) – ДГ А, 5 (71,43 %) – ДГ Б) та не зафіксовано у жодного хворого ГП (0 (0,00 %)). Значення точного критерію Р. Фішера під час порівняння ДГ Б і ГП хоча й близьке до статистичної достовірності, але не досягає її ($p = 0,068$), а істотний стохастичний зв'язок фіксували лише з остеопорозом ($YCA = 1,00$; $CC = 0,30$). Саме тому, незважаючи на максимальні значення специфічності (по 100,00 %), позитивне передбачуване значення й відношення правдоподібності позитивного результату зниження показника калію для кожного з уражень кісток, його ймовірна діагностична цінність може бути підтверджена лише для остеопорозу. Чутливість, негативне передбачуване значення й відношення правдоподібності негативного результату зниження показника калію для остеопорозу становлять 19,23 і 46,15 % та 0,81 відповідно.

Уміст загального холестеролу збільшився у 10 (90,91 %) хворих ДГ (8 (72,73 %) – ДГ А і 2 (18,18 %) – ДГ Б) та у 1 (9,09 %) хворого ГП. Не виявлено жодної статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$), але констатовано стохастичний зв'язок між збільшенням вмісту загального холестеролу у крові й остеопенією ($YCA = 0,56$). Чутливість збільшення вмісту загального холестеролу для остеопенії становить 17,39 %, специфічність – 94,44 %, позитивне й негативне передбачувані значення – 88,89 і 30,91 %, відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів – 3,13 і 0,87 відповідно.

Зменшення ЛПВЩ виявлено у 69 (88,46 %) випадках ДГ (43 (55,13 %) – ДГ А, у 26 (33,33 %) – ДГ Б) й у 9 (11,54 %) випадках ГП. Оскільки статистично достовірна різниця наявна між частотою випадків зменшення ЛПВЩ у ДГ і ГП, а також ДГ А і ГП й ДГ Б і ГП ($p < 0,001$), а між зменшенням ЛПВЩ і кожним проявом ураження кісток наявний істотний стохастичний зв'язок (ДГ: $YCA = 0,92$; $CC = 0,54$; ДГ А: $YCA = 0,87$; $CC = 0,50$; ДГ Б: $YCA = 1,00$; $CC = 0,61$), з урахуванням показників діагностичної і передбачуваної цінності й відношення правдоподібності, зменшення ЛПВЩ можна вважати високочутливим, тобто таким, що уможливає виключити хворобу в разі негативного результату тесту, маркером усіх проявів ПМЩКТ, а особливо остеопорозу (чутливість – 93,48–100,00 %, специфічність – 50,00 %, позитивне та негативне передбачувані значення – 74,29–88,46 % і 75,00–100,00 %, відношення правдоподібності позитивного й негативного результатів – 1,87–2,00 і 0,00–0,13 відповідно).

Другий крок першого етапу полягав у дослідженні діагностичної і передбачуваної цінності й відношення правдоподібності лабораторних синдромів та їх констеляцій у хворих на ЦП з ураженням кісток.

Серед лабораторних синдромів цитолізний синдром, що траплявся у 60 (78,95 %) випадках у ДГ (ДГ А – 35 (46,06 %), ДГ Б – 25 (32,89 %)) та у 16 (21,05 %) випадках у ГП, статистично достовірно відрізнявся у ДГ А і ДГ Б ($p = 0,045$), а істотний прямий стохастичний зв'язок був лише з остеопорозом. Але незважаючи на високу чутливість цитолізного синдрому до остеопорозу (96,15 %), характерною є велика частка хибнопозитивних результатів, а також надто низька специфічність (11,11 %). Позитивне й негативне передбачувані значення для остеопорозу становлять 60,98 і 66,67 % відповідно, а відношення правдоподібності позитивного й негативного результатів – 1,08 і 0,35 відповідно.

Холестазний синдром хоч і мав істотний обернений стохастичний зв'язок із остеопенією під час порівняння з остеопорозом ($YCA = -0,58$), проте статистично достовірно не відрізнявся між групами ($p > 0,05$) і не мав істотного прямого зв'язку з жодним проявом ураження кісток ($YCA < 0,5$; $CC < 0,3$), тому не є цінним як маркер будь-якого прояву ПМЩКТ.

Під час аналізу констеляцій лабораторних синдромів виявлено констеляцію цитолізного синдрому зі синдромом гепатоцелюлярної недостатності, характерної для 57 (79,17 %) хворих ДГ (32 (44,45 %) – ДГ А і 25 (34,72 %) – ДГ Б) і для 15 (20,83 %) хворих ГП. Статистично достовірну різницю виявлено між ДГ А і ДГ Б ($p = 0,007$), але істотний стохастичний зв'язок тільки з остеопорозом ($YCA = 0,67$). Чутливість констеляції до остеопорозу становить 96,15 %, специфічність – 16,67 %, позитивне і негативне передбачувані значення – 62,50 і 75,00 %, відношення правдоподібності позитивного і негативного результатів – 1,15 і 0,23 відповідно.

Констеляція цитолізного й холестазного синдромів хоч і відрізнялася статистично достовірно за частотою випадків у ДГ А і ДГ Б ($p = 0,021$), проте не мала жодного істотного прямого зв'язку з будь-яким проявом ПМЩКТ ($YCA < 0,5$; $CC < 0,3$), тому не є цінною як маркер ураження кісток.

Констеляція мезенхімально-запального синдрому і синдрому дисліпідемії, яку фіксували у 21 (91,30 %) хворого ДГ (ДГ А – 14 (60,87 %), ДГ Б – 7 (30,43 %)) та у 2 (8,70 %) хворих ГП, має істотний прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ ($YCA = 0,53$) та з остеопенією в тому числі ($YCA = 0,56$). Чутливість констеляції до ПМЩКТ становить 29,17 %, а до остеопенії – 30,43 %; специфічність для ПМЩКТ та остеопенії – по 88,89 %, позитивне передбачуване значення для ПМЩКТ – 91,30 %, для остеопенії – 87,50 %; негативне передбачуване значення для ПМЩКТ – 23,88 %, для остеопенії – 33,33 %; відношення правдоподібності позитивного результату для ПМЩКТ – 2,63, для остеопенії – 2,74; відношення правдоподібності негативного результату – 0,80 і 0,78 відповідно.

Констеляція синдрому гепатоцелюлярної недостатності й холестазного синдрому мала істотний обернений стохастичний зв'язок із остеопенією під час порівняння з остеопорозом ($YCA = -0,65$), але не мала істотного прямого зв'язку з жодним проявом ураження кісток ($YCA < 0,5$; $CC < 0,3$) і між групами статистично достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$), тому не є цінною для жодного прояву ПМЩКТ.

Констеляція цитолізного, мезенхімально-запального синдромів і синдрому дисліпідемії була у 19 (95,00 %) хворих ДГ (у 13 (65,00 %) – ДГ А і у 6 (30,00 %) – ДГ Б) й у 1 (5,00 %) хворого ГП. Значення точного критерію Р. Фішера наближене до статистичної достовірності під час порівняння ДГ і ГП ($p = 0,064$) й ДГ А і ГП ($p = 0,089$), а прямий стохастичний зв'язок констеляції є істотним із кожним проявом ураження кісток (ДГ: $YCA = 0,72$; ДГ А: $YCA = 0,74$; ДГ Б: $YCA = 0,67$). Чутливість для кожного з проявів ПМЩКТ перебуває в межах 23,08–28,26 %, специфічність – по 94,44 %, позитивне й негативне передбачувані значення – 85,71–95,00 % і 24,29–45,95 %, відношення правдоподібності позитивного та негативного результату – 4,15–5,09 і 0,76–0,81 відповідно.

Констеляція цитолізного, гепатоцелюлярної недостатності й холестазного синдромів була у 53 (79,10 %) випадках у ДГ (29 (43,28 %) – у ДГ А, 24 (35,82 %) – у ДГ Б) й у 14 (20,90 %) – у ГП, проте статистично достовірна різниця наявна тільки між ДГ А і ДГ Б ($p = 0,011$), а прямий стохастичний зв'язок констеляції був істотним тільки з остеопорозом ($YCA = 0,55$). Попри високу чутливість констеляції до остеопорозу (92,31 %) специфічність становить 22,22 %, позитивне і негативне передбачувані значення – 63,16 і 66,67 %, а відношення правдоподібності позитивного й негативного результату – 1,19 і 0,35 відповідно.

Констеляцію цитолізного синдрому та синдромів гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії виявлено у 25 (89,29 %) хворих ДГ (у 18 (64,29 %) – ДГ А; у 7 (25,00 %) – ДГ Б) й у 3 (10,71 %) хворих ГП. Не виявлено жодної статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$), але є істотний стохастичний зв'язок констеляції з остеопенією ($YCA = 0,53$). Чутливість констеляції до остеопенії становить 39,13 %, специфічність – 83,33 %, позитивне й негативне передбачувані значення – 85,71 і 34,88 %, відношення правдоподібності позитивного та негативного результату – 2,35 і 0,73 відповідно.

Констеляція мезенхімально-запального синдрому та синдромів гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії, що наявна у 20 (90,91 %) хворих ДГ (13 (59,09 %) – ДГ А; 7 (31,82 %) – ДГ Б) та у 2 (9,09 %) хворих ГП, має істотний прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ ($YCA = 0,52$) і з остеопенією в тому числі ($YCA = 0,51$). Чутливість констеляції до ПМЩКТ становить 27,78 %, а до остеопенії – 28,26 %; специфічність для ПМЩКТ та остеопенії – по 88,89 %, позитивне передбачуване значення для ПМЩКТ – 90,91 %, для остеопенії – 86,67 %; негативне перед-

бачуване значення для ПМЩКТ – 23,53 %, для остеопенії – 32,65 %; відношення правдоподібності позитивного результату для ПМЩКТ – 2,50, для остеопенії – 2,54; відношення правдоподібності негативного результату – 0,81 і 0,81 відповідно.

Констеляція мезенхімально-запального, холестазного синдромів та синдрому дисліпідемії, яка виявлена у 19 (90,48 %) хворих ДГ (13 (61,91 %) – ДГ А; 6 (28,57 %) – ДГ Б) й у 2 (9,52 %) хворих ГП, статистично достовірно не відрізнялася між групами ($p > 0,05$), але мала істотний стохастичний зв'язок із остеопенією ($YCA = 0,52$). Чутливість констеляції до остеопенії становить 28,26 %, специфічність – 88,89 %, позитивне й негативне передбачувані значення – 86,67 і 32,65 %, відношення правдоподібності позитивного й негативного результатів – 2,54 і 0,81 відповідно.

Констеляція цитолізного, мезенхімально-запального синдромів, синдромів гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії виявлена у 18 (94,74 %) випадках серед хворих ДГ (12 (63,16 %) – ДГ А, 6 (31,58 %) – ДГ Б), а також у 1 (5,26 %) випадку в ГП. Істотний прямий стохастичний зв'язок існує між констеляцією і кожним із проявів ураження кісток (ДГ: $YCA = 0,72$; ДГ А: $YCA = 0,71$; ДГ Б: $YCA = 0,67$). Чутливість для кожного з проявів ПМЩКТ перебуває в межах 23,08–26,09 %, специфічність – по 94,44 %, позитивне й негативне передбачувані значення – 85,71–94,74 і 23,94–45,95 %, відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів – 4,15–4,70 і 0,78–0,81 відповідно. Найкращі показники специфічності, позитивного передбачуваного значення й відношення правдоподібності позитивного результату констеляції характерні для остеопенії, хоча, враховуючи незначне коливання меж цих показників і наявність істотного стохастичного зв'язку з кожним із проявів уражень кісток, ця констеляція могла б мати певну цінність для підтвердження ПМЩКТ у разі виявлення його у хворого на ЦП.

Констеляція цитолізного, мезенхімально-запального, холестазного синдромів і синдрому дисліпідемії траплялася з такою ж частотою, як і попередня констеляція, тому для неї характерні такі ж показники діагностичної і передбачуваної цінності й відношення правдоподібності.

Констеляція цитолізного, мезенхімально-запального, гепатоцелюлярної недостатності, холестазного синдромів та синдрому дисліпідемії траплялася у 17 (94,44 %) випадках серед хворих на ЦП ДГ (у 11 (61,1 %) – в ДГ А, у 6 (33,33 %) – в ДГ Б) та в 1 (5,56 %) – у ГП. Прямий стохастичний зв'язок констеляції є істотним із усіма проявами ураження кісток (ДГ: $YCA = 0,68$; ДГ А: $YCA = 0,68$; ДГ Б: $YCA = 0,67$). Чутливість для кожного з проявів ПМЩКТ перебуває в межах 23,08–23,91 %, специфічність – по 94,44 %, позитивне та негативне передбачувані значення – 85,71–94,44 і 23,61–45,95 %, відношення правдоподібності позитивного результату – 4,15–4,30 і відно-

шення правдоподібності негативного результату – по 0,81 відповідно.

За результатами *третього кроку першого етапу* дослідження одночасний прояв двох із шести різних лабораторних синдромів спостерігався у 7 (87,50 %) хворих ДГ (ДГ А – у 7 (87,50 %), ДГ Б – у жодного (0,00 %)) й у 1 (12,50 %) хворого ГП, але статистично достовірно відрізнялася частота випадків одночасного прояву двох із шести різних лабораторних синдромів у ДГ А і ДГ Б ($p = 0,044$), а істотний прямий стохастичний зв'язок був тільки з остеопенією (YCA = 0,51). Чутливість одночасного прояву двох із шести різних лабораторних синдромів до остеопенії становить 15,22, специфічність – 94,44 %, позитивне й негативне передбачувані значення – 87,50 і 30,36 %, відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів – 2,74 і 0,90 відповідно.

Одночасний прояв трьох лабораторних синдромів із шести був у 15 (78,95 %) хворих ДГ (ДГ А – у 5 (26,32 %), ДГ Б – у 10 (52,63 %)) й у 4 (21,05 %) хворих ГП. Незважаючи на статистично достовірну різницю між частотою випадків у ДГ А і ДГ Б ($p = 0,013$), прямий стохастичний зв'язок із проявами ПМЩКТ не був істотним (YCA < 0,5; CC < 0,3), тому не є цінним для виявлення будь-яких проявів ПМЩКТ.

Одночасний прояв п'яти лабораторних синдромів із шести траплявся у 15 (100,00 %) хворих ДГ (ДГ А – у 8 (53,33 %), ДГ Б – у 7 (46,67 %)) й не виявлений у жодного (0,00 %) хворого ГП. Статистично достовірна різниця наявна між частотою випадків ДГ і ГП ($p = 0,035$) і ДГ Б й ГП ($p = 0,031$), а істотний прямий стохастичний зв'язок фіксували з остеопорозом (YCA = 1,00; CC = 0,36), що дало підстави оцінити показники діагностичної і передбачуваної цінності та відношення правдоподібності для ПМЩКТ й остеопорозу в тому числі. Чутливість одночасного прояву п'яти лабораторних синдромів із шести для ПМЩКТ становить 20,83 %, а до остеопорозу – 26,92 %; специфічність – по 100,00 %, позитивне передбачуване значення як для ПМЩКТ, так і для остеопорозу – по 100,00 %; негативне передбачуване значення для ПМЩКТ – 24,00 %, а для остеопорозу – 48,65 %; відношення правдоподібності позитивного результату прагне до нескінченності, а відношення правдоподібності негативного результату становить 2,63 для ПМЩКТ і 2,74 – для остеопорозу. Ці результати підтверджують, що одночасний прояв п'яти лабораторних синдромів із шести може бути високочутливим маркером як ПМЩКТ загалом, так і остеопорозу. Проте найбільш цінним цей маркер є для остеопорозу, оскільки одночасно підтверджується як точним критерієм Р. Фішера, так і наявністю істотного прямого стохастичного зв'язку та має найточніші показники діагностичної і передбачуваної цінності й відношення правдоподібності саме для остеопорозу.

Отже, отримані результати демонструють, що жоден із досліджуваних показників не має одночасно високої чутливості і специфічності, а відповідно – передбачуваної цінності й відношення правдопо-

дібності. Проте виявлено такі, що характеризуються вищою чутливістю, негативним передбачуванним значенням і відношенням правдоподібності негативного результату, які апіорі можна було б вважати скринінговими, тобто такими, які дають змогу виключити чи заперечити хворобу, або такі, для яких характерні вища специфічність, позитивне передбачуване значення і відношення правдоподібності позитивного результату, що могли б бути діагностичними тестами, тобто такими, що уможливають підтвердження діагнозу.

Маркерами ПМЩКТ можуть бути: високочутливе й найбільш цінне зменшення ЛПВЩ, відсутність якого може вказувати на відсутність будь-якого ПМЩКТ та високоспецифічні збільшення ТП, констеляція цитолізного, мезенхімально-запального синдромів і синдрому дисліпідемії, що може доповнюватися синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестазином синдромом, та середньоспецифічна констеляція мезенхімально-запального синдрому та синдрому дисліпідемії, що може доповнюватися синдромом гепатоцелюлярної недостатності, наявність яких може вказувати на будь-яке ПМЩКТ.

Маркерами остеопенії можуть бути високоспецифічні збільшення загального холестеролу, одночасний прояв лише двох лабораторних синдромів із шести і середньоспецифічна констеляція цитолізного, гепатоцелюлярної недостатності й синдрому дисліпідемії, наявність яких свідчить про ймовірну остеопенію.

Маркерами остеопорозу можуть бути високочутливі збільшення АСТ, збільшення γ -глобулінів, зменшення ППІ, цитолізний синдром або його констеляція із синдромом гепатоцелюлярної недостатності, що може доповнюватися холестазином синдромом, і середньочутливе збільшення ЛФ, відсутність яких свідчить про відсутність остеопорозу, а також високоспецифічне зменшення калію, чи одночасний прояв п'яти лабораторних синдромів із шести, наявність яких найімовірніше вказує на остеопороз.

Другий етап передбачав визначення на основі відношення правдоподібності посттестової ймовірності ПМЩКТ і її проявів у хворого на ЦП після виявлення або невиявлення у нього обраних нами найбільш цінних маркерів із урахуванням поширеності цих уражень кісток, зафіксованих методом УЗДМПК. Опрацьовані результати проілюстровані за допомогою номограми теореми Байєса (рис. 1–3).

Найбільш цінним для усіх проявів ПМЩКТ було зменшення ЛПВЩ, лише для остеопенії – не виявлено жодного маркера, лише для остеопорозу – збільшення значень ЛФ й одночасний прояв п'яти досліджуваних синдромів із шести.

Якщо передтестова ймовірність (поширеність / відносна частота) усіх проявів ПМЩКТ серед хворих на ЦП становить 80,0 %, а відношення правдоподібності позитивного результату – 1,92, негативного результату – 0,08, посттестова ймовірність ПМЩКТ у хворого зі зменшенням ЛПВЩ становить 88,46 %, а за відсутності зменшення ЛПВЩ – 25,00 %.

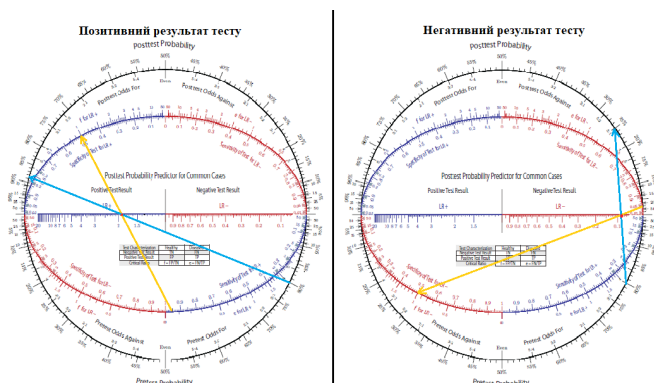


Рис. 1. Посттестова ймовірність ПМЦКТ в разі виявлення та за відсутності зменшення ЛПВЩ в сироватці крові.

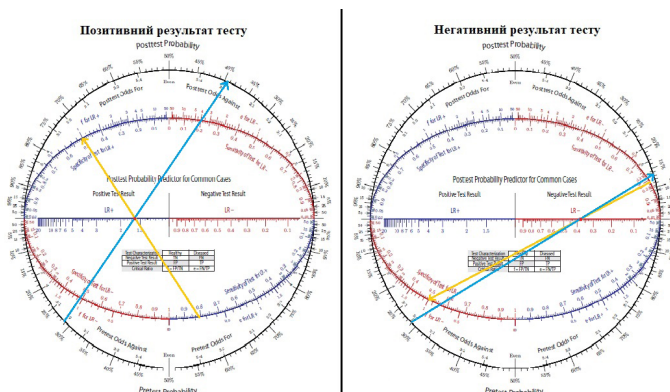


Рис. 2. Посттестова ймовірність остеопорозу в разі виявлення та за відсутності збільшення значень ЛФ.

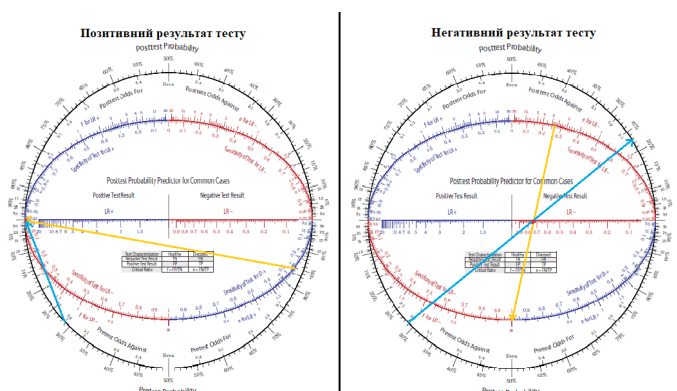


Рис. 3. Посттестова ймовірність остеопорозу в разі виявлення та за відсутності одночасного прояву п'яти лабораторних синдромів ЦП.

Примітки: — чутливість і специфічність тесту; — посттестова ймовірність ПМЦКТ в разі поширеності ПМЦКТ 80,0 % (рис. 1) та остеопорозу в разі поширеності остеопорозу 28,9 % (рис. 2–3); значення $LR+$ і $LR-$ (відношення правдоподібності), яке за різної поширеності, але за сталого значення чутливості й специфічності не змінюється, міститься на горизонтальній прямій у точці перетину ліній.

У разі передтестової ймовірності остеопорозу 28,9 %, а відношення правдоподібності позитивного й негативного результатів для збільшення значень ЛФ 1,62 і 0,38 відповідно, якщо у хворого на ЦП фіксували збільшення значень ЛФ, посттестова ймовірність остеопорозу становить 39,62 %, а за відсутності збільшення значень ЛФ – 13,51 %. Якщо у хворого на ЦП зафіксовано одночасний прояв п'яти лабораторних синдромів ЦП із шести досліджуваних (відношення правдоподібності позитивного результату має максимальне значення), то ймовірність остеопорозу прагне до нескінченності, а у хворого на ЦП, у якого немає одночасного прояву п'яти досліджуваних лабораторних синдромів ЦП (відношення правдоподібності негативного результату дорівнює 0,73) із шести, ймовірність остеопорозу – 22,89 %.

Отже, значення посттестової ймовірності ПМЦКТ, якщо не фіксували зменшення ЛПВЩ, у хворого на ЦП свідчить про можливість застосування його з метою виключення у хворого будь-якого прояву ПМЦКТ. Значення посттестової ймовірності остеопорозу, якщо не було збільшення значень ЛФ, робить його більш цінним для виключення остеопорозу у хворого на ЦП, а максимальне значення посттестової ймовірності остеопорозу у хворого з виявленим одночасним проявом п'яти досліджуваних лабораторних синдромів ЦП із шести – найбільш цінним для підтвердження цього діагнозу.

Висновки. Серед лабораторних показників крові, лабораторних синдромів у хворих на цироз печінки чи їх констеляцій виявлено такі, що можуть або підтверджувати, або заперечувати порушення мінеральної щільності кісткової тканини та остеопенію й остеопороз у тому числі. Серед них найбільш цінними маркерами ураження кісток, що одночасно підтверджуються статистичною значущістю і наявністю істотного прямого стохастичного зв'язку з ознакою, є такі: для усіх проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини – високочутливе зменшення ліпопротеїдів високої щільності, лише для остеопенії – не виявлено такого маркера, лише для остеопорозу – середньочутливе збільшення значень лужної фосфатази та високоспецифічний одночасний прояв п'яти досліджуваних лабораторних синдромів цирозу печінки із шести.

Список літератури

1. Абрамович МО, Фармага МЛ. Лікування цирозу печінки: сучасні засади з урахуванням наявності синтропічних ко- і поліморбідних уражень інших органів та систем. Львівський клінічний вісник. 2013;2(2):37–45 (Abrahamovych MO, Farmaha ML. Treatment of the liver cirrhosis: modern principles, considering syntropic co- and multimorbid lesions of other organs and systems of organs. Lviv Clinical Bulletin. 2013;2(2):37–45) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2013.02.037>
2. Абрамович УО, Абрамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноостеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–37

- (Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Guta SI. Comparative evaluation of bone mineral density based upon the results of ultrasound osteodensitometry, X-ray Osteodensitometry, and dual-energy X-ray Absorptiometry tests in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lviv Clin Bull.* 2017;1(17):32-37) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
3. Дробінська НВ, Абрагамович ОО, Білоус ЗО, Ферко МР, Іваночко РБ, Завадка МО. Особливості зміни показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини. *Львівський клінічний вісник.* 2021;3-4(35-36):23-36 (Drobinska NV, Abrahamovych OO, Bilous ZO, Ferko MR, Ivanochko RB, Zavadka MO. Features of Changes in Blood Parameters of Some Laboratory Syndromes and their Constellations in Patients with Liver Cirrhosis with Disorders of Bone Mineral Density. *Lviv Clin Bull.* 2021;3-4(35-36):23-36) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.023>
 4. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу. *Мистецтво лікування.* 2013;2-3(98-99):12-14 (Povoroznyuk VV, Balacka NI. The role of markers of bone remodeling in diagnosing systemic osteoporosis. *Art of Treatment.* 2013;2-3(98-99):12-14) (Ukrainian)
 5. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Дзерович НІ, Балацька НІ, Бистрицька МА, Поворознюк ВасВ та ін. Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Алгоритм діагностики остеопорозу та його ускладнень на вторинному (спеціалізованому) рівні медичної допомоги. Біль. Суглоби. Хребет. 2018;8(1):54-55 (Povoroznyuk VV, Grygoryeva NV, Dzerovych NI, Balatska NI, Bystrytska MA, Povoroznyuk VV et al. Information letter. On innovations in the health care system. Algorithm for the diagnosis of osteoporosis and its complications at the secondary (specialized) level of medical care. *Pain Joints Spine.* 2018;8(1):54-55) (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-1507.8.1.2018.130700>
 6. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Поворознюк ВасВ. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Біль. Суглоби. Хребет. 2013;0(4.12):5-12 (Povoroznyuk VV, Grygoryeva NV, Povoroznyuk VV. Ultrasound Densitometry in the Assessment of Structural and Functional Bone. *Pain Joints Spine.* 2013;0(4.12):5-12) (Ukrainian)
 7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [Internet]. (Nakaz N 271 vid 13.06.2005 Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu "Hastroenterolohiia"). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0271282-05#Text>
 8. Abushouk AI. Evolution of Fagan's Nomogram; a Commentary. *Emerg (Tehran).* 2016;4(3):114-115.
 9. Alpaslan M, Ozkacmaz S, Bora A. The comparison of computed tomography densitometry and DEXA for diagnosis of osteoporosis. *Ann Clin Anal Med.* 2020;11(3):201-206. <https://doi.org/10.4328/ACAM.20041>
 10. Bukhari T, Jafri L, Majid H, Khan AHH, Siddiqui I. Determining bone turnover status in patients with chronic liver disease. *Cureus.* 2021;13(4):e14479. <https://doi.org/10.7759/cureus.14479>
 11. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S et al. The interplay between bone and glucose metabolism. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers; 2020. 122 p. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>
 12. Gamma Coefficient (Goodman and Kruskal's Gamma) & Yule's Q [Internet]. <https://www.statisticshowto.com/gamma-coefficient-goodman-kruskal/>
 13. Gokcan H, Akdogan M, Demir SO, Kacar S, Cam P, Kaplan M et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients. *Hepatol Forum.* 2020;2:48-52. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0007>
 14. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int.* 2018;38(5):776-785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
 15. Hammond I, Lyons DJ. Bone Mineral Densitometry Reporting and the CAR Technical Standards: Tips for the Radiologist. *Can Assoc Radiol J.* 2020;71(2):134-135. <https://doi.org/10.1177/0846537119899270>
 16. Iftikhar A, Ahmed ST, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. *J Adv Med Med Res.* 2018;26(8):1-8. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2018/41718>
 17. Jeong H, Kim D. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4270. <https://doi.org/10.3390/ijms20174270>
 18. Khadim M, Mubashir W, Irshad A, Hospital S, Khan RY. Prevalence of Osteoporosis in Liver Cirrhosis. *Asian J Multidiscip Stud.* 2019;7(9):2348-7186.
 19. Marasco J, Beach P, Doerfler R, Roschier L. Doc, What Are My Chances? *UMAP Journal.* 2011;32:279-98.
 20. McDonald JH. Fisher's Exact Test [Internet]. 2021. <https://stats.libretexts.org/@go/page/1724>
 21. McGee DL. Understanding Medical Tests and Test Results [Internet]. Merck Manual Professional Version. 2018. <https://www.msdmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/understanding-medical-tests-and-test-results>
 22. Park SY, Ahn SH, Yoo J II, Chung YJ, Jeon YK, Yoon BH et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. *J Bone Metab.* 2019;26(4):213-224. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.4.213>
 23. Refining Clinical Diagnosis With Likelihood Ratios | Basicmedical Key [Internet]. <https://basicmedicalkey.com/refining-clinical-diagnosis-with-likelihood-ratios/>
 24. Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2983-4>
 25. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep.* 1994;843:5-6. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
 26. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wüster C, Reid I 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(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.03.004>
 27. Yule GU. On the methods of measuring association between two attributes. *J R Stat Soc.* 1912;75(6):579. <https://doi.org/10.2307/2340126>
 28. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, Liu W Le, Chen CQ, Zhong HB et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10645. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010645>

Стаття надійшла до редакції журналу 10.05.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Діагностична й передбачувана цінність і відношення правдоподібності зміни показників деяких лабораторних синдромів та їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини

Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, М. Р. Ферко,
І. Ю. Корнійчук, Р. Б. Іваночко

Вступ. Зміни певних лабораторних показників крові, лабораторні синдроми, на які вони вказують, та їх констеляції потребують дослідження їх цінності для можливості використання клініцистами з метою виявлення чи заперечення проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини (ПМЩКТ) у хворих на цироз печінки (ЦП), позаяк мають певні особливості.

Мета дослідження. Дослідити діагностичну й передбачувану цінність і відношення правдоподібності зміни показників деяких лабораторних синдромів та їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб обстежено 90 хворих на ЦП (27 жінок (30,0 %), 63 чоловіки (70,0 %) віком 18–66 років) і стратифіковано за наявністю уражень кісток згідно з рекомендаціями ВООЗ за Т-критерієм. Із 72 (80,0 %) хворих на ЦП з ПМЩКТ сформували дослідну групу (ДГ) (46 (63,9 %) хворих на ЦП з остеопенією – ДГ А; 26 (36,1 %) хворих на ЦП з остеопорозом – ДГ Б) і з 18 (20,0 %) хворих на ЦП без ПМЩКТ – групу порівняння (ГП).

Лабораторні синдроми діагностували на основі виявлення відхилень лабораторних показників крові, а саме: цитолізний – у разі збільшення вмісту аспартатамінотрансферази чи аланінамінотрансферази у плазмі крові; мезенхімально-запальний – у разі підвищення показників тимолової проби чи γ -глобулінів; гепатоцелюлярної недостатності – зменшення фібриногену, протромбінового індексу, загального білка чи альбумінів; холестазиї – збільшення значень лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази чи загального білірубину; портосистемного шунтування – зниження показників натрію, калію чи підвищення креатиніну; дисліпідемії – збільшення у сироватці крові вмісту холестеролу, В-ліпопротеїдів, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності чи зменшення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Дослідження проведено за два етапи. На першому етапі визначено показники діагностичної, передбачуваної цінності й відношення правдоподібності змін лабораторних показників (перший крок першого етапу дослідження) лабораторних синдромів і констеляцій лабораторних синдромів (другий крок першого етапу дослідження) та одночасного прояву певної кількості лабораторних синдромів ЦП із шести досліджуваних (третій крок першого етапу дослідження), які статистично достовірно відрізнялися або мали істотний прямий стохастичний зв'язок із певним ураженням кісток. Найбільш цінні з них, які підтверджувалися одночасно обома статистичними критеріями, були обрані для другого етапу, на якому обчислено й зображено за допомогою номограми теореми Байєса посттестову ймовірність проявів ПМЩКТ у разі їх наявності або відсутності.

Результати. На першому етапі виявлено маркери уражень кісток, які мають вищі чутливість, негативне передбачуване значення, відношення правдоподібності негативного результату, які б могли мати певну цінність для виключення хвороби, або такі, що мають вищі специфічність, позитивне передбачуване значення, відношення правдоподібності позитивного результату, які могли б підтвердити діагноз.

Серед лабораторних показників крові на першому кроці першого етапу виявлено такі характерні для ураження кісток: для усіх проявів ПМЩКТ – високочутливе й найбільш цінне зменшення ЛПВЩ та високоспецифічне збільшення тимолової проби; для остеопенії – високоспецифічне збільшення загального холестеролу; для остеопорозу – високочутливі збільшення аспартатамінотрансферази, збільшення γ -глобулінів і зменшення протромбінового індексу, середньочутливе й найбільш цінне збільшення ЛФ та високоспецифічне зменшення калію.

На другому кроці першого етапу виявлено, що серед лабораторних синдромів і їх констеляцій для усіх проявів ПМЩКТ характерні високоспецифічна констеляція цитолізного синдрому, мезенхімально-запального і дисліпідемії, що може доповнюватися синдромом гепатоцелюлярної недостатності, або/і холестазиї синдромом, і середньоспецифічна констеляція мезенхімально-запального синдрому та дисліпідемії, що може доповнюватися синдромом гепатоцелюлярної недостатності; тільки для остеопенії – середньоспецифічна констеляція цитолізного, гепатоцелюлярної недостатності і синдрому дисліпідемії; тільки для остеопорозу – цитолізний синдром або його констеляція з синдромом гепатоцелюлярної недостатності, що може доповнюватися холестазиї синдромом.

На третьому кроці першого етапу виявлено високоспецифічний одночасний прояв двох різних лабораторних синдромів із шести, характерний для остеопенії, та високоспецифічний і найбільш цінний одночасний прояв п'яти лабораторних синдромів із шести, характерний для остеопорозу.

Отримані на другому етапі результати посттестової ймовірності ураження кісток демонструють, що відсутність зменшення ЛПВЩ дасть змогу включити у хворого на ЦП будь-який прояв ПМЩКТ, відсутність

збільшення значень ЛФ є більш цінним маркером для виключення остеопорозу у хворого на ЦП, а наявність одночасного прояву п'яти досліджуваних лабораторних синдромів із шести – найбільш цінним для підтвердження цього діагнозу.

Висновки. Виявлено зміни лабораторних показників крові деяких лабораторних синдромів і їх констеляції, що володіють певною діагностичною, передбачуваною цінністю і відношенням правдоподібності та можуть або підтверджувати, або заперечувати прояви порушення мінеральної щільності кісткової тканини. Найбільш цінними є високочутливе зменшення ліпопротеїдів високої щільності – для виключення усіх проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини, середньочутливе збільшення значень лужної фосфатази – для виключення остеопорозу, високоспецифічний одночасний прояв п'яти досліджуваних лабораторних синдромів із шести – для підтвердження остеопорозу у хворого на цирроз печінки.

Ключові слова: цирроз печінки, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, ліпопротеїди високої щільності, лабораторні синдроми.

Diagnostic Value, Predictive Value and Likelihood Ratio of Changes in Some Parameters of Laboratory Syndromes and Their Constellations in Patients with Liver Cirrhosis with Disorders of Bone Mineral Density

N. Drobinska, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych, O. Fayura, M. Ferko, I. Korniychuk, R. Ivanochko

Introduction. Changes in some laboratory blood parameters, the laboratory syndromes they appoint, and their constellations require investigation of their value for clinicians to identify or exclude disorders of bone mineral density (DBMD) in patients with liver cirrhosis (LC).

The aim of the study. To investigate diagnostic value, predictive value and likelihood ratio of changes in certain parameters of laboratory syndromes and their constellations in patients with liver cirrhosis with disorders of bone mineral density.

Materials and methods. 90 patients with LC (27 women, 30.0 %), 63 men (70.0 %), 18–66 years of age were randomly examined and stratified for bone lesions according to the T-score in accordance with WHO recommendations. 72 (80.0 %) patients combining LC with DBMD formed a research group (RG), out of which: 46 (63.9 %) patients combined LC with osteopenia (RG-A); 26 (36.1 %) patients combined LC with osteoporosis (RG-B). 18 (20.0 %) patients with LC without DBMD formed a comparison group (CG).

Laboratory syndromes were diagnosed on the basis of abnormalities detection in laboratory blood parameters, namely: cytolysis - in the case of increased levels of aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase in blood plasma; mesenchymal-inflammatory syndrome - increased thymol test or gamma-globulins; hepatocellular insufficiency - decreased fibrinogen or prothrombin indices, or total protein, or albumin; cholestasis - increased alkaline phosphatase (AP), or gamma-glutamyltranspeptidase or total bilirubin; portosystemic shunting - decreased sodium or potassium, or increased creatinine indices; dyslipidemia - increased cholesterol or B-lipoproteins, triglycerides or low-density lipoproteins, or decreased high-density lipoproteins (HDL) levels.

The investigation was conducted in two stages. At the first stage the indicators of diagnostic value, predictive value and likelihood ratio of changes in laboratory parameters were figured out (first step of the first stage of research). Laboratory syndromes and their constellations (second step), and simultaneous manifestation of a number of laboratory syndromes (third step), which exposed statistically significant differences, or had a significant direct stochastic relationship with the certain bone lesion were identified. The most informative of them, which were confirmed by both statistical criteria at the same time, were selected and thereafter, during the second stage, the post-test probability of DBMD manifestations in case of their presence or absence was calculated and represented by the nomogram of Bayes' theorem.

Results. At the first stage were identified markers of bone lesions that have higher sensitivity, negative predictive value, likelihood ratio of negative result, which could be of interest for excluding DBMD, or those that have higher specificity, positive predictive value, likelihood ratio of positive result, which could confirm the diagnosis.

During the first step the most characteristic laboratory blood parameters encompassing bone lesions were documented: for both types of DBMD - highly sensitive and most valuable decrease in HDL and highly specific increase in thymol test; only for osteopenia - highly specific increase in total cholesterol; only for osteoporosis - highly sensitive increase in aspartate aminotransferase, increase in gamma globulins and decrease in prothrombin index, moderately sensitive and most valuable increase in AP, and highly specific decrease in potassium.

At the second step were estimated constellations of laboratory syndromes as follows: for both types of DBMD - highly specific constellation of cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome and dyslipidemia, that can be

combined with hepatocellular insufficiency, or/and cholestasis; moderate-specific constellation mesenchymal-inflammatory syndrome and dyslipidemia, that can be combined with hepatocellular insufficiency; for osteopenia only - moderate-specific constellation of cytolysis, hepatocellular insufficiency and dyslipidemia; for osteoporosis only - cytolysis or its constellation with hepatocellular insufficiency, that can be combined by cholestasis.

At the third step it were revealed highly specific simultaneous manifestation of two different laboratory syndromes out of six characteristic of osteopenia, and highly specific and most valuable simultaneous manifestation of five out of six laboratory syndromes characteristic of osteoporosis.

The results obtained during the second stage of our investigation concerned the post-test probability of DBMD manifestations in the absence of a decreased HDL level in patient with LC indicate the possibility of its use in order to exclude any DBMD manifestation. The post-test probability of osteoporosis in the absence of increased LP values is more valuable for excluding osteoporosis in patients with LC, and the maximum value of post-test probability of osteoporosis in a patient with simultaneous manifestation of five studied laboratory syndromes out of six is the most valuable for osteoporosis confirmation.

Conclusions. Changes in the laboratory blood parameters of some laboratory syndromes and their constellations have been identified, which are of certain diagnostic value, predictable value and likelihood ratio, since can either confirm or deny the disorders of bone mineral density. The most relevant were as follows : the highly sensitive decrease in high-density lipoproteins - to exclude both type disorders of bone mineral density; the moderately sensitive increase in alkaline phosphatase - to exclude osteoporosis; highly specific simultaneous manifestation of five studied laboratory syndromes out of six - to confirm osteoporosis in patients with liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, high-density lipoproteins, laboratory syndromes.

Відомості про авторів

1. Дробінська Наталія Вікторівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); асистентка кафедри, аспірантка; 79005, м. Львів, вул. Шота Руставелі, 30, кв. 5; +38(093)112-59-91; doktornataliia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
2. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Абрагамович Мар'яна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); докторка медичних наук, професорка; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)500-74-77, +38(032)270-44-20; marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
4. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7, кв. 2; +38(096)814-17-49; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
5. Ферко Марія Романівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка; 81118, Львівська обл., Пустомитівський р-н, с. Ставчани, вул. Сагайдачного, 53; +38(067)285-90-21, marija353@email.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5932-6991>
6. Корнійчук Ірина Юріївна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19), кандидатка медичних наук; м. Львів, вул. Личаківська, 119; +38(066)732-28-70; irina_korniychuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0438-1341>
7. Іваночко Руслана Богданівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19), кандидатка медичних наук; м. Львів, вул. М. Кричевського, 67; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>