

Сухарська Т.В., Шманько В.В., Крицький І.О.

Сучасні аспекти профілактики і лікування остеопорозу при захворюваннях печінки

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Сучасні аспекти профілактики і лікування остеопорозу при захворюваннях печінки — Огляд літератури присвячений питанням профілактики та лікування остеопорозу, зокрема, при патології печінки.

Современные аспекты профилактики и лечения остеопороза при заболеваниях печени — Обзор литературы посвящен вопросам профилактики и лечения остеопороза, особенно, при патологии печени.

Modern aspects of osteoporosis attached to liver diseases prophylactic and treatment — The paper is devoted to the review of modern literature which concerns the methods of prophylactic and treatment of osteoporosis, particularly attached to liver diseases.

Ключові слова: остеопороз, захворювання печінки, профілактика, лікування.

Ключевые слова: остеопороз, заболевания печени, профилактика, лечение.

Key words: osteoporosis, liver diseases, prophylactic, treatment.

Хвороби печінки належать до найбільш небезпечних захворювань, що призводять до непрацездатності і смерті. Крім того, спостерігається тенденція до росту захворюваності на хронічні ураження печінки, особливо серед людей працездатного віку, тому проблема профілактики, діагностики і лікування патології печінки займає одне з провідних місць в гастроентерології і набуває значної актуальності. [4]

Печінка відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу організму, практично будь-які, навіть "локальні" патологічні зміни її структури характеризуються системними проявами. До порушення функції органа, в основному, призводять хронічні патологічні процеси, до яких належать хронічні гепатити і цирози [14]. Провідними етіологічними чинниками є вірусна інфекція, хронічні інтоксикації, спадкові фактори, порушення прохідності жовчних шляхів. Гострі отруєння, як правило, також закінчуються хронічним гепатитом, або цирозом [2]. У випадку токсичного та вірусного ураження печінки має місце пошкодження клітин паренхіми, що в кінцевому результаті призводить до структурної дезорганізації печінкових дольок і порушення усіх життєво важливих функцій органа [6].

Визначення етіології захворювань печінки є особливо проблематичним у наші дні в зв'язку з безперервним збільшенням впливу на організм екзогенних чинників. Численні епідеміологічні дослідження свідчать про наявність безпосереднього причинно-наслідкового зв'язку хімічного забруднення довкілля та зростання порушень з боку печінки [12].

Незалежно від причин органічного ураження печінки мають місце порушення її функцій, отже, порушення синтезу білків [13]. Спостерігають патологічне накопичення колагену в печінці [7]. Спостерігаються негативні зміни ліпідного

обміну, зниження синтезу холестерину, що призводить до порушення утворення жовчних кислот та їх метаболізації у стероїдні гормони та вітамін Д2. Окрім того, зниження виділення у кишечник жовчних кислот є причиною порушення травлення, що супроводжується недостатнім поступленням в організм макро- та мікроелементів, білків, жиророзчинних вітамінів (А, Д, Е, К). Все це призводить до гормонального дисбалансу в організмі та дефіциту будівного матеріалу, необхідного для процесів регенерації кісткової речовини і може як поглибити вже існуючий остеопороз, так і стати причиною його розвитку [25].

Остеопороз характеризується зниженням кісткової маси і порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини. Увагу клініцистів до цієї патології, перш за все, привертають ускладнення – збільшення частоти спонтанних переломів тіл хребців, шийки стегнової кістки, ребер, променевої кістки, особливо у осіб похилого віку.

Найбільш небезпечним, що нерідко призводить до летальності (до 20 %), є перелом шийки стегна [10].

Проблема остеопорозу актуальна на Україні, серед жителів якої високий відсоток пенсіонерів, ліквідаторів аварії на ЧАЕС і людей, що проживають у забруднених районах, працюють на шкідливих виробництвах, мають незбалансований раціон харчування.

У робочій класифікації, серед причин остеопорозу, виділяють такі морфологічні одиниці як: хронічний гепатит [21], оперована печінка [15], синдром мальабсорбції [9,23], цирози печінки [3]. Так, при первинному біліарному цирозі вже на ранніх стадіях є біль у кістках, пошкоджуються як окремі трубчасті, так і кістки кінцівок, хребет; на пізніх стадіях розвивається кіфоз [26].

На думку Ю. Франке і Г. Рунге [24] всі хронічні захворювання печінки можуть сприяти розвитку остеопорозу. Разом з тим, тип хронічного захворювання печінки хоч і незначно, але впливає на локалізацію переломів. Так, у хворих з алкогольним ураженням печінки частіше зустрічаються переломи периферичних кісток [42]. Виникнення остеопорозу при алкоголізмі пов'язують з руйнуванням вітаміну Д у печінці та дефіцитом білків і статевих гормонів [14, 27].

Для профілактики і лікування остеопорозу та його ускладнень використовуються лікарські препарати, що традиційно поділяються на дві групи: 1) засоби, що сповільнюють процес резорбції кісткової тканини; 2) засоби, що стимулюють формування кісткової тканини.

Існує правило, за яким пацієнтам з малою кістковою масою і невеликою швидкістю резорбції кістки призначають стимулятори остеогенезу, а при низькій масі кісток і високій швидкості остеорезорбції показані антирезорбтивні засоби [31, 49].

Середниками, що сповільнюють активацію нових циклів реамодельовання кістки і поліпшують баланс між формуванням і резорбцією кісткової тканини є естрогенні гормони (естрогени, прогестагени, тіболон). Естрогени використовують як засоби замісної терапії для профілактики і лікування постменопаузального та сенільного остеопорозу [21, 28, 32, 37, 43, 44, 54].

Використовують також селективний модулятор естрогенових рецепторів — ралоксифен, який здатний запобігати розвитку остеопорозу, не підвищуючи при цьому ризик розвитку таких ускладнень естрогенотерапії, як рак молочної залози, шийки чи тіла матки [41, 45, 48, 52, 63].

Інший препарат, що знижує резорбцію кістки та зменшує її втрату — кальцитонін [11, 29, 50, 51, 55, 64]. Найбільш ефективним і популярним препаратом з групи кальцитонінів є мікальцик [17]. Результати експериментальних і клінічних досліджень показали, що кальцитонін, окрім впливу на кісткову тканину, проявляє анальгетичну активність [30].

На сьогодні, після детальних експериментальних досліджень, широко впроваджується у клінічну практику новий клас препаратів, що мають виражену дію на кісткову тканину — біфосфонати [46, 47]. Вважають, що біфосфонати мають властивості ендogenous регулятора кісткового обміну [18]. Їх фармакологічна дія на скелет пов'язана з пригніченням резорбції кісткової тканини, що викликається остеокластами [58, 59, 65]. Перспективними, з точки зору їх клінічного використання, є нові біфосфонати, з мінімальним небажаним впливом на мінералізацію і вираженим антирезорбтивним ефектом, до яких належить фосамакс [21].

Фосамакс (алендронат натрію) діє як потужний, специфічний інгібітор резорбції кістки, що нормалізує швидкість перебудови кісткової тканини, причому, без порушень мінералізації. Слід зазначити, що вже створені препарати третього покоління біфосфонатів: ризедренат, ібандронат, що зараз клінічно апробуються [16].

Певним антирезорбтивним потенціалом володіють кальцій та вітамін Д. Препарати кальцію широко використовуються для профілактики та, можливо, лікування остеопорозу, хоч дані про ефективність їх монотерапії суперечливі [61]. Кальцій, необхідний для мінералізації кісток, сприяє збільшенню пікової маси кісткової тканини, подавляє секрецію ПТГ [19]. Його прийом (хоча б 500 мг на добу) є обов'язковим компонентом профілактики і лікування остеопорозу з використанням таких препаратів, як естрогени, кальцитонін, біфосфонати та ін. Регулярне введення кальцію та вітаміну Д значно (до 40 %) знижує частоту переломів на ґрунті остеопорозу [5]. У контрольованих дослідженнях вказано, що профілактичне вживання кальцію зменшує пов'язане з віком втрачання кісткової тканини на 50 % [36, 39, 60].

Важливе місце у профілактиці та лікуванні остеопорозу займає вітамін Д. Він стабілізує параметри кісткової тканини і попереджує прогресування резорбції [22]. У клінічній практиці застосовуються два синтетичні метаболіти вітаміну Д : кальцитріол і альфакальцидол (альфа Д3 –Тева) [1, 35, 54]. Кальцитріол підвищує абсорбцію кальцію в кишечнику, знижує резорбцію кістки, забезпечує нормальну її мінералізацію. Щодо препарату альфа Д3–Тева, він використовується при станах, які супроводжуються порушенням метаболізму кальцію внаслідок погіршення всмоктування [21]. Застосування альфакальцидолу призводить до покращення структури компактної та губчастої кістки і функціонального стану кісткової тканини [8].

Таким чином, прийом препаратів кальцію при поєднанні з вітаміном Д попереджує розвиток остеопорозу [40]. Разом з тим, інститутом геронтології АМН України

пропонується Космол–сухий молочний продукт, який містить вітаміни Д, С, Е, лактат кальцію і сприяє нормалізації білково-мінерального обміну кісткової тканини.

Сьогодні відомо зовсім небагато сполук, які здатні збільшувати формування кістки, серед них похідні фтору і паратиреоїдний гормон. Проте, використання препаратів фтору для лікування остеопорозу залишається дискусійним, незважаючи на анаболітичний ефект фтористих сполук у комбінації з додатковим надходженням кальцію [24, 56, 67]. Проведені дослідження показали здатність фториду натрію лінійно збільшувати трабекулярну масу кісток, однак дози, що використовували при цьому, були близькими до токсичних [38, 62]. Тому, при патології печінки, через можливе додаткове навантаження на ушкоджені клітини органа, варто уникати лікування фторидом натрію [24].

Лікування остеопорозу підбирається відповідно до його форми [34]. Так, при інтенсивному метаболізмі (за виключенням постменопаузального остеопорозу) перевагу надають кальцитоніну; при пониженому метаболізмі, або віковому остеопорозі – фториду натрію. При “печінковій остеодистрофії” показане лікування урсодезоксихолевою кислотою, яка призводить до підвищення рівня остеокальцину в крові і повної нормалізації його концентрації у 30 % хворих [20].

Таким чином, на нашу думку, засоби, що застосовуються для лікування остеопорозу при захворюваннях печінки, повинні мати такі властивості:

- збільшувати мінеральну щільність кістки;
- знижувати ризик і частоту переломів;
- не порушувати нормальну структуру і мінералізацію кістки;
- добре переноситись і бути зручними у використанні;
- не поглиблювати існуючий патологічний процес у печінці;
- мати низьку вартість і бути доступними.

Важливу роль у лікуванні та профілактиці остеопорозу відіграє фізична терапія [66], застосовують теплові процедури, електротерапію, масаж, прісні ванни, мануальну терапію, гімнастику для хребта, гідрогімнастику. Використовують також УФ-опромінення, яке дозволяє впливати на обмін Са і синтез вітаміну Д в шкірі [57].

1. Апуховська Л.И., Омельченко Л.И., Калашников А.В. Витамин Д3: физиологическая роль и медицинское применение // Журнал практического врача. – 1997 . – № 3. – С. 35-37.
2. Бойчук Б.Р. Отруєння грибами.– Тернопіль: Укрмедкнига.– 1997. – 200 с.
3. Бурчинский Т.И. Клиника, диагностика и лечение хронических заболеваний печени // Врачебное дело. – 1993.– № 7.– С.15-23.

4. Бышенко В.В., Черных В.Ф., Черных В.П. Заболевания печени и желчевыводящих путей.– Б.: Пилеграм, 1994. – 265 с.
5. Вендл Ю., Вендлова Я. Современные воззрения на клиническое применение кальция. Кальций в профилактике и лечении остеопороза // Словакофарма ревю. – 1997.– № 3.– С.82-87.
6. Гайдук А.Б. Хронічна печінкова патологія: етіологія і проблеми лікування // Практична медицина. – 1997.– № 3-4.– С.37-40.
7. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Мосин В.И. Некоторые особенности метаболизма коллагена у больных с хроническими заболеваниями печени // Клин. мед. – 1989. – № 11.– С. 59-62.
8. Головач І.Ю. Корекція порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при ревматоїдному артриті із застосуванням альфакальцидолу // Український медичний альманах.–1998.–Т. 1. – № 4. –С. 79-81.
9. Дєдух Н.В., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу // Клінічна фармація .– 1999.–Т. 3. – № 1.– С.57-62.
10. Корж А.А., Дєдух Н.В., Шевченко С.Д. Остеопороз: клініка, діагностика, профілактика і лікування // Харківський мед. журн. – 1997. – № 1 .– С.21-25.
11. Котова С.М., Алесов В.З., и др. Лечение отечественным препаратом кальцитрином больных инволютивным остеопорозом // Кл. мед.– 1988.–Т.66. – № 5.– С.111-113.
12. Коваленко В.М. Експериментальні моделі в скринінгу гепатопротекторів //Фарм. вісник.– 1998.– № 2.– С. 19-23.
13. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени.– М.: Медицина .– 1985.– 240 с.
14. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени.– М.: Медицина.– 1987.– 272 с.
15. Лукьянчиков В.С., Калинин А.П. Остеопороз // Кл. мед.– 1997. – № 6.– С. 20-23.
16. Машковський М.Д. Лекарственные средства.– Харьков : “Торсинг”, –1997. – Т. 2. – 590 с.
17. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. и др. Место миакальцика (синтетический кальцитонин лосося) при лечении и профилактике остеопороза // Терапевтический архив.– 1997.– № 5.– С.86-88.
18. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. и др. Фармакотерапия остеопороза: возможности использования биофосфонатов // Кл. мед. –1996.– № 9.– С.16-22.

19. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Гукасян Д. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина Д // Кл. мед. – 1997.– № 9.– С.9-15.
20. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов.– Витебск: Белмедкніга, –1998.– Т.1.– 552 с.
21. Поворознюк В.В. Сучасні принципи профілактики і лікування постменопаузального та сенільного остеопорозу // Здоровье женщины.–1998.–№ 1.– С.44-61.
22. Родионова С.С., Зацепин С.Т., Швец В.Н. Влеяние 1а - оксивитамина D3 на костную ткань при системном остеопорозе // Ортопедия травматология. – 1989.– № 2.– С.37-40.
23. Рохлин Г.Д., Карлова Н.А., Котова С.М. и др. Изменения скелета как результат нарушения всасывания // Здравохранение Казахстана. – 1986.– № 11.–С.44-46.
24. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – Москва: Медицина.– 1995.– 304 с.
25. Ширалиев О.К., Мамедов Т.Ф., Гагиева Ш.И., Гормоны и остеопороз: Обзор // Проблемы эндокринологии.– 1994.– № 3.– С.49-52.
26. Эран Долев, Дов Горник. Остеопороз у мужчин // Международный мед. журн.– 1988.– № 2.– С.162-164.
27. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек.– Санкт–Петербург.–1993.– 480 с.
28. Albright F., Smith P.H., Richardson A.M. Postmenopausal Osteoporosis // J.A.M.A. – 1991. – 116. – P. 2465-74.
29. Avioli L.A. Clinical use of SERMs for postmenopausal health // Presented at: Fourth International Symposium of the National Osteoporosis Foundation, Washington, DC. – 1997.
30. Bleicher M.A. Bone Pain. Jhe Pian of Miacalcic. Basel, 1995.
31. Bleicher M. Osteoporosis. The Place of Miacalcic. Atlas. – 1991.
32. Brett K.M. Madams J.H. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study // Am J Epidemiol –1997. – 145. – P.536-545.
33. Buckle R.M. Three-year study of sodium fluoride treatment on vertebral fracture incidence in Osteoporosis // J/ Bone Miner. Res. – 1989. – 4 (Suppl 1). – S. 186.
34. Burckhardt P. Le choix therapeutique devant osteoporose. Schweiz med. Wschr., 1987, 117, № 3, 75-83.
35. Chapuy M.C., Ariot M.E., Delmas P.D. et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fracture in elderly women // B.M.J.– 1994.– 308.– P.1081-1082.

36. Chapuy M.C., Ariot M.E., Delmas P.D. et al. Prevention of hip fractures through reduction of senile secondary hyperparathyroidism. Effect of a 3-year calcium and vitamin D3 supplementation // Br. Med. J.– 1994.– 308.– P. 1081-1082.
37. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J. et al. The use of estrogens and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women // N. Engl. J. Med.– 1995. – 332.– P.1589-93.
38. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // Am. J. Med. – 1993. –94. – P.646-650.
39. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // N. Engl. J. Med.–1990.– 323.– P.878-83.
40. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N. Engl J Med 1997; 337; 670-6.
41. Delmas P.D., Bjarnason N.H., Mitlak B.H., Ravous A.C., Shah A.S., Huster W.J., et al Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N. Engl Med 1997; 337; 382-7.
42. Diamond T., Stiel D., Lunzer M. Et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease // Gut. –1990.– Vol. 31. № 1. – P. 82-87.
43. Draper M. W., Flowers D.E., Huster W.J. et al. A controlled trial of raloxifene (LY 139481) HC1: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women // J. Bone Miner. Res.– 1996.– 11.– P. 835-842.
44. Eiken P., Nielsen S.P., Kolthoff N. Effects on bone mass after eight years of hormonal replacement therapy // Br. J. Obstet. Gynecol.– 1997.– 104.– P. 702-707.
45. Evans G.L., Bryant H.U. Magee D.E., et al. Raloxifene inhibits bone turnover and prevents further cancellous bone loss in adult ovariectomized rats with established osteopenia // Endocrinology, 1996.– 137.– P. 4139-4144.
46. Fleish H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient.– New York. London // The Parthenon Publishing Group, 1995.–176 p.
47. Francis R.M. Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review. // Curr Ther Res Clin Exp.– 1995.– 56.– P.831-851.
48. Han K. O. Moon I.G. Kang Y.S. et al. Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korea postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 1997 – 82. – P.991-995.
49. Hodgson St ., Johnston C. AACE clinical practice guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis // Endocr. Pract. – 1996. – Vol. 2. № 2.– P. 155-171.

50. Kanis J.A., Johnell O., Gulberg O. et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture // *Brit. med. J.*– 1992.– Vol. 305.– P. 1124-1128.
51. Kapetanios G. Symeonides P.P., Dimitriou C. Et al. A double blind study of intranasal calcitonin for established postmenopausal osteoporosis // *Acta Orthop. Scand.* – 1997. – 68 (Suppl 275).– P. 108 -111.
52. Ke H.Z., Chen H.K., Simmons H.A. et al. Comparative effects of droloxifene, tamoxifen, and estrogen on bone, serum cholesterol, and uterine histology in the ovariectomized rat model // *Bone.*– 20.– P. 31-39.
53. Naessen T., Berglund L., Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17 β - estradiol // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1997.– 177.– P. 115-119.
54. Orimo H., Shiraki M., Hayashi Y., et al. Effects of 1 α -hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis // *Calcif Tissue Int* 1994 – 58, № 5.– P. 370-6.
55. Overgard K., Hansen M.A., Jensen S.B., Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established Osteoporosis: a dose response study // *B.M.J.*–1992.– 305.– P. 55-61.
56. Pak C.Y.C., Sakhaee K., Rubin C.D. et al. Sustained-release sodium fluoride in the management of established postmenopausal osteoporosis // *Am. J. Med. Sci.*– 1997.– 313.– P. 23-32.
57. Peter A., Walther H. Ultraviolettstrahlen bei krankheiten des stutzund Bewegungsapparates // *Z. Physiother*, 1989.– Bd. 41.– № 6.– S. 369 -373.
58. Reginster J.Y., Lecart M.P., Deroisy R. et al. Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate // *Lancet.*– 1989.– II.– P. 1469-1471.
59. Reginster J.Y. Oral tiludronate: pharmacological properties and potential usefulness in Pagets disease of bone and osteoporosis // *Bone.*– 1992.– 13.– P. 351-354.
60. Reid I.A., Ames R.W., Evans M.C. et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.*– 1993.– 328.– P. 460 - 4.
61. Riis B., Thomsen K., Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind controlled study // *Ibid.*– 1987.– Vol. 328.– P. 173.
62. Ste – Marie L. – G., DAmour P., Gascon-Barre M. Osteoporose: approche clinique et perspectives. *Union med. Canada.*– 1987.– 116.– № 3.– P. 144 -154.
63. Steinberg K.K., Smith S.J., Thacker S.B., Stoup D.F. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in metaanalysis // *Epidemiology*, 1994.– № 5.– P. 415-21.

64. Stock J.L., Avioli L.V., Baylink D.J. et al. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three-year interim results of the proof study // *J. Bone Miner. Res.*– 12 (Supp 1).– P. 149.
65. Storm T., Thamsborg G., Steiniche T. et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.*– 1990.– 322.– P. 1265-1271.
66. Uhlemann C., Callies R., Abendroth K. Physiotherapie beim Osteoporose – syndrom // *Z. Physiother* – 1989.– Vol. 41.– № 5.– S. 319-322.
67. Zerwekh J.E., Padalino P., Pak C.Y.C. The effect of intermittent slow-release sodium fluoride and continuous calcium citrate therapy on calcitropic hormones, biochemical markers of bone metabolism and blood chemistry in postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.*– 1997.– 61.– P. 272-278.