

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЮ І ВІТАМІНУ D ПРИ ХРОНІЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

З.М. Митник, І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Київ

Ключові слова: хронічний алкогольний гепатит, кісткова тканина, остеопороз, препарати кальцію і вітаміну D.

Препарати кальцію — найпоширеніші засоби для профілактики і лікування остеопорозу [13]. Адекватна кількість кальцію і вітаміну D у фактичному раціоні є вкрай потрібною умовою розвитку і підтримання в нормальному стані скелета [11]. Враховуючи важливу роль кальцію і вітаміну D у гомеостазі кісткової тканини, їх протягом останніх років широко використовують для лікування остеопенічного синдрому і остеопорозу, попри суперечливі результати, отримані під час дослідження. Беручи до уваги гіпокальціємію, дефіцит активних метаболітів вітаміну D, що загалом сприяють розвитку вторинного гіперпаратиреозу при хронічних хворобах печінки [4, 12], а також розвиток остеопенії і остеопорозу, асоційованих із хронічними гепатитами і цирозами печінки [3, 7, 14, 15], застосування комплексних препаратів кальцію і вітаміну D при хронічній дисфункції печінки є патогенетично обґрунтованим і доцільним.

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням перебували 103 пацієнти із хронічним алкогольним гепатитом (ХАГ). Середній вік становив $(41,6 \pm 7,4)$ року. Серед хворих на ХАГ було 27 жінок (26,2%) і 77 чоловіків (73,8%). Тривалість хвороби коливалася від 2 до 8 років, у середньому — $(4,4 \pm 2,5)$ року.

Діагностику алкогольних уражень печінки проводили на підставі даних про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50 г у перерахунку на етанол протягом 2—5 років, клінічних і біохімічних виявів ураження печінки, а також якщо не виявили серологічних маркерів вірусів гепатиту В, С, D, цитомегаловірусу, ВІЛ-інфекції [2, 5, 8]. Користувалися такими критеріями:

- встановлення факту приймання алкоголю, а також визначення його кількості і тривалості вживання;
- виявлення стигм хронічного алкоголізму;
- наявність супутніх хвороб внутрішніх органів і нервової системи;
- наявність у частини хворих характерних лабораторних даних (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ);
- сонографічні дані (помірна гепатомегалія, підвищення акустичної ехоцильності печінки з погіршенням візуалізації печінкових кровоносних судин).

Користувалися біохімічними критеріями активності ХГ [6]. Так, серед хворих на ХАГ мінімальний ступінь активності патологічного процесу встановлено у 28 осіб (27,2%), помірний — у 43 (41,7%), максималь-

ний — у 32 (31,1%). Серед пацієнтів із мінімальним ступенем активності ХАГ було 20 чоловіків і 8 жінок. Середній вік пацієнтів становив $(38,4 \pm 5,6)$ року; середня тривалість хвороби — $(3,1 \pm 2,4)$ року. У 32 чоловіків і 11 жінок зареєстровано середній ступінь активності ХГ; середній вік — $(41,1 \pm 6,6)$ року; середня тривалість хвороби — $(4,4 \pm 3,3)$ року. Серед хворих із високим ступенем активності ХАГ переважали чоловіки — 25 проти 7; середній вік становив $(47,3 \pm 3,4)$ року; середня тривалість процесу — $(5,1 \pm 1,9)$ року. Таким чином, із наростанням активності патологічного процесу в структурі хворих переважають чоловіки.

Було виділено групу із 68 осіб, яким призначали препарат остеотропної дії — «Кальцій-Д₃ Нікомед» (фірма «Нікомед», Норвегія), що вміщує 500 мг елементарного кальцію у вигляді солі кальцію карбонату та 200 МЕ ергокальциферолу. «Кальцій-Д₃ Нікомед» випускають у вигляді жувальних таблеток з апельсиновим смаком. Вибір препарату для остеотропної терапії зумовлений тим, що кальцію карбонат є сіллю з найвищим умістом елементарного кальцію. Вітамін D₃ сприяє адекватній утилізації кальцію, сприяючи його засвоєнню кістковою тканиною. Препарат призначали пацієнтам по 2 таблетки на добу (добова доза кальцію і вітаміну D₃ — 1000 мг елементарного кальцію і 400 МЕ ергокальциферолу) з метою корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини у хворих на ХАГ. Ефективність застосування препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» визначали шляхом порівняння з показниками на ХАГ, які не проходили профілактичні й лікувальні курси, спрямовані на запобігання й усунення структурно-функціональних порушень кісткової тканини, зумовлених тривалим перебігом хронічного гепатиту. Це група порівняння. Інша терапія була максимально стандартизованою.

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) оцінювали за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра «Challenger» (DMS, Франція) з використанням технології DEXA — світового еталона для визначення мінеральної щільності кісткової тканини [9]. Остеопороз діагностували за умов відхилення показників щільності кісткової тканини більше ніж на $-2,5$ SD від норми (за шкалою Z для осіб 20—29 років та за шкалою T — для хворих віком понад 30 років); остеопенія — у разі відхилення показників щільності кісткової тканини від $-1,0$ до $-2,5$ SD [10]. Концентрацію кальцію в сироватці крові та його екскрецію із сечею визначали за допомогою наборів фірми «Simko Ltd» (Львів).

Результати та їхнє обговорення

До моменту призначення остеотропної терапії у всіх пацієнтів проводили денситометричне дослідження стану кісткової тканини, визначали стан мінерального обміну і активність кісткового метаболізму. Остеотропну терапію призначали тільки пацієнтам з відхиленнями у мінеральній щільності кісткової тканини. До групи порівняння також зарахували пацієнтів з остеопенічним синдромом чи остеопорозом.

Так, в основній дослідній групі виявлено такі порушення СФС КТ (за даними Т-індексу поперекового відділу хребта): у 10 пацієнтів (14,7%) — остеопороз, а у решти 58 (85,3%) — остеопенічний синдром. У групі порівняння із 35 хворих остеопороз діагностовано у 5 пацієнтів (14,3%), а у 30 (85,7%) — остеопенічний синдром.

Препарати кальцію добре переносили хворі, не було скарг із боку шлунково-кишкового тракту. Зважаючи на відносний ризик формування каменів у нирках у разі використання високих доз кальцію (2000 мг/добу та більше), у деяких хворих проведено ультразвукографічне дослідження нирок і не зареєстровано ускладнень. Тривале застосування препарату не супроводжувалося помітними коливаннями концентрації кальцію в сироватці крові і його екскреції із сечею [1].

Загалом у хворих на ХАГ виявляли достовірні гіпокальціємію та гіперкальціурію. До початку лікування в сироватці крові основної групи концентрація загального кальцію хворих становила $(2,19 \pm 0,03)$ ммоль/л, екскреція кальцію із сечею — 8,16 ммоль/добу. Результати зміни концентрації загального кальцію в сироватці крові і екскреції кальцію із сечею під впливом препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» представлено на рис. 1 і 2.

Отже, у хворих на ХАГ виявляють низький вміст загального кальцію в сироватці крові на тлі гіперкальціурії. У разі застосування препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» спостерігається чітко окреслена тенденція до зростання рівня кальцію в сироватці крові вже на 5-у добу після початку лікування — $(2,59 \pm 0,04)$ ммоль/л ($P < 0,05$). Протягом періоду спостереження у жодного пацієнта не зареєстровано низьких показників сироваткового рівня кальцію, як і гіперкальціємії. У групі порівняння у всіх пацієнтів спостерігалася гіпокальціємія: коливання вмісту кальцію в сироватці крові у межах 2,14—2,17 ммоль/л.

Водночас під впливом препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» через 3 місяці терапії знижується добова екскреція кальцію із сечею з $(8,16 \pm 2,03)$ до $(5,43 \pm 1,52)$ ммоль/добу ($P < 0,05$) і до $(5,22 \pm 1,27)$ ммоль/добу

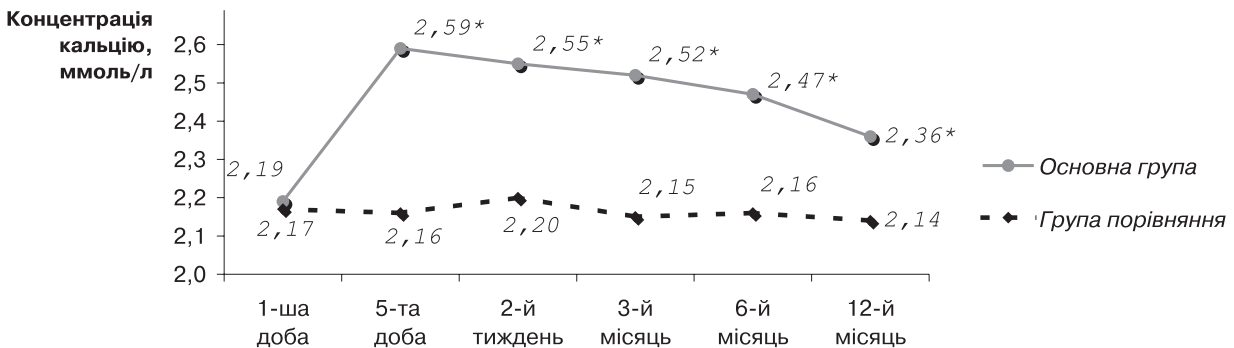


Рис. 1. Коливання концентрації загального кальцію в сироватці крові хворих на ХАГ у процесі лікування препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед» (* статистично значуща різниця між показниками)

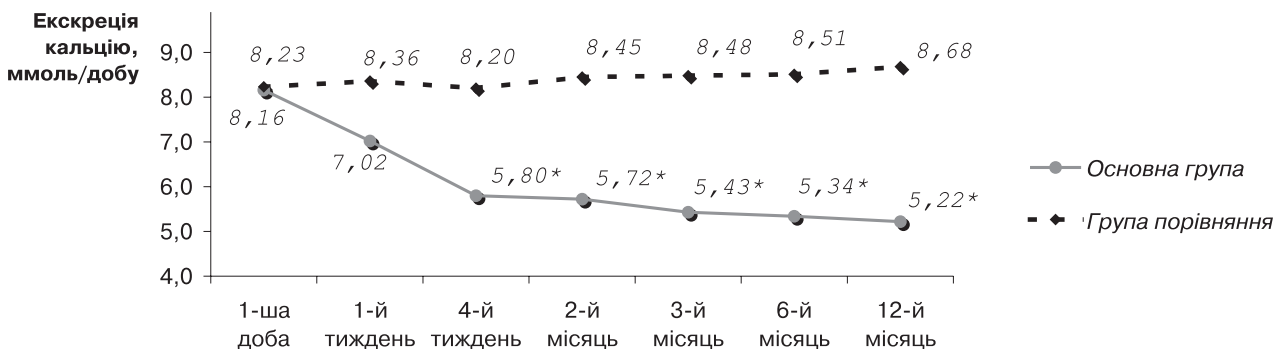


Рис. 2. Коливання показників екскреції кальцію із сечею у хворих на ХАГ у процесі лікування препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед» (* статистично значуща різниця між показниками)

Таблиця 1. Динаміка денситометричних показників у хворих на ХАГ під впливом терапії препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед» (M ± m)

Показник	Основна група (n = 68)			Група порівняння (n = 35)		
	Початкові дані	Через 12 місяців	P	Початкові дані	Через 12 місяців	P
МЩКТ, г/см ²	0,857 ± 0,024	0,923 ± 0,031	< 0,01	0,858 ± 0,024	0,824 ± 0,022*	< 0,05
Вміст мінералів, г	60,97 ± 5,12	72,57 ± 6,21	< 0,01	61,58 ± 5,44	53,91 ± 6,15*	< 0,05
T-індекс, SD	-1,41 ± 0,02	-1,12 ± 0,02	< 0,01	-1,39 ± 0,02	-1,47 ± 0,02*	< 0,05
Z-індекс, SD	-1,17 ± 0,02	-0,98 ± 0,02	< 0,05	-1,19 ± 0,01	-1,28 ± 0,02*	< 0,01

Примітка. P — вірогідність різниці показників порівняно з початковими;

* вірогідність різниці показників основної групи і групи порівняння (P < 0,05).

(P < 0,05) — через 12 місяців. За період спостереження втрати кальцію із сечею перевищували нормативні показники. Така тенденція спостерігалася в усіх пацієнтів основної групи. Натомість важливим вважаємо зменшення втрат кальцію із сечею та стабілізацію його сироваткової концентрації.

Отже, в разі використання препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» у нашому дослідженні не зафіксовано виявів гіперкальціємії та гіперкальціурії у хворих на ХАГ. Навпаки, препарат помітно коригував стан гіпокальціємії, сприяючи підвищенню сироваткового рівня загального кальцію до 2,42—2,56 ммоль/л, і вірогідно знижував екскрецію кальцію із сечею. Це пов'язано передусім з використанням фізіологічних доз кальцію і ергокальциферолу, а також з особливостями метаболізму активних метаболітів вітаміну D. За весь період спостереження в жодного пацієнта препарат не відмінили через порушення мінерального обміну.

Ефективність остеотропної терапії оцінювали за змінами МЩКТ, виміряної за допомогою DEXA. Моніторинг здійснювали через 1 рік від початку лікування, досліджували поперековий відділ хребта. До моменту призначення препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» усіх хворих обстежено на предмет порушень стану кісткової тканини. Зміни денситометричних показників під впливом терапії препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед» представлено в табл. 1.

Як свідчать дані, в основній групі спостереження через 12 місяців лікування спостерігається позитив-

на динаміка всіх остеоденситометричних параметрів, що моніторувалися. МЩКТ зростає на 6,37%, насичення кісток мінералами — на 11,29%. Змінюються відхилення за шкалами T- і Z-індексів. У групі порівняння за 12 місяців спостерігалось вірогідне й неухильне погіршення всіх денситометричних показників. Так, МЩКТ зменшується на 3,99%, вміст мінералів — на 12,46%. Відхилення за T-шкалою вказує на розвиток остеопенії II ступеня як головного вияву ураження кісткової тканини. Проведені дослідження засвідчують, що перебіг ХГ супроводжується прогресуючими порушеннями кісткового ремоделювання, які без адекватних профілактики та лікування швидко сягають межі остеопенії і остеопорозу.

Проаналізовано поширення остеопорозу і остеопенії у хворих на ХАГ на початку спостереження та через 12 місяців. Результати представлено на рис. 3. В основній групі через 1 рік зменшилася кількість хворих з остеопорозом: на початку спостереження остеопороз діагностовано у 10 пацієнтів, наприкінці — у 8. Водночас у 2 пацієнтів нормалізувався стан кісткової тканини. У хворих з групи порівняння погіршився стан кісткової тканини і збільшилася кількість хворих з остеоденситометричним дефіцитом. У табл. 2 представлено динаміку T- і Z-індексів основної групи і групи порівняння під впливом остеотропної терапії протягом 1 року спостереження.

Отже, до початку лікування здебільшого в групі хворих виявляли остеопенічний синдром I ступеня.

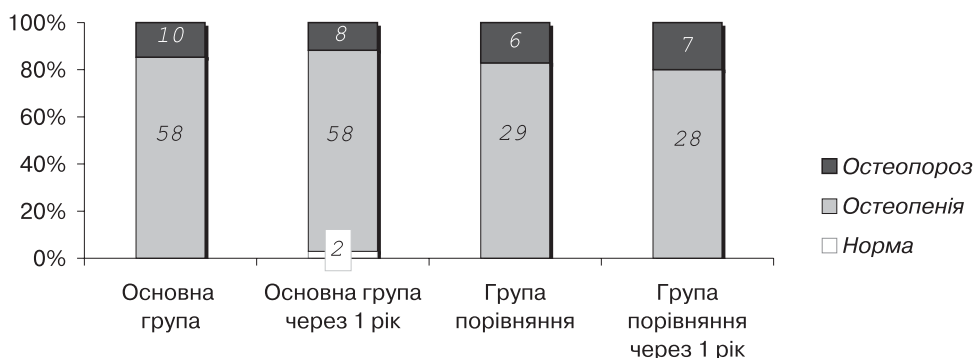


Рис. 3. Поширення остеоденситометричного дефіциту у хворих на ХАГ до і після лікування

Таблиця 2. Динаміка Т- і Z-індексу в процесі лікування хворих на ХАГ (M ± m)

Показник	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 35)
T ₀ (SD)	-1,41 ± 0,02	-1,39 ± 0,02
T ₁ (SD)	-1,12 ± 0,02	-1,47 ± 0,02
ΔT	+0,29	-0,08
P	< 0,01	< 0,05
Z ₀ (SD)	-1,17 ± 0,02	-1,19 ± 0,01
Z ₁ (SD)	-0,98 ± 0,02	-1,28 ± 0,02
ΔZ	+0,19	-0,09
P	< 0,05	< 0,01

Примітка. T₀; Z₀ — показники до лікування;
T₁; Z₁ — показники через 12 місяців лікування;
ΔT; ΔZ — різниця між показниками до і після лікування;
P — вірогідність різниці до і після лікування.

В основній групі, де тривало приймали препарат «Кальцій-Д₃ Нікомед», відхилення за Т- і Z-шкалами вірогідно змінилися з позитивною динамікою. У групі порівняння денситометричні показники помітно погіршилися, на що вказують зміни індексів. Загалом у групі порівняння, за даними Т-індексу, визначається остеопенічний синдром I ступеня на початку спостереження. Через 12 місяців цей показник вірогідно зменшився, зріс остеодифіцит і визначається остеопенія II ступеня.

Для оцінки різниці щодо ефективності лікування в порівнюваних групах ми використали критерій χ^2 . Він

становив 10,37 (P = 0,0293). Тобто препарат «Кальцій-Д₃ Нікомед» виявився ефективним засобом для стабілізації кісткової маси.

Таким чином, застосування препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» у добовій дозі 2 таблетки (1000 мг елементарного кальцію і 400 МЕ ергокальциферолу) сприяє стабілізації кісткової маси і зростанню МЩКТ у хворих на ХАГ. Це зареєстровано методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії. Відсутність небажаних ефектів, притаманних активним метаболітам вітаміну D (гіперкальціємії та гіперкальціурії), дає змогу широко використовувати цей препарат для корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини при хронічних хворобах печінки.

Перспективи подальших наукових розробок полягатимуть у визначенні основних патогенетичних чинників прискореної втрати щільності кісткової тканини і формування остеопорозу при хронічних хворобах печінки різної етіології, а також пошуках новітніх ефективних методів запобігання і лікування втрати кісткової маси.

Висновки

1. Проведені дослідження дають змогу стверджувати, що препарат «Кальцій-Д₃ Нікомед» можна широко використовувати в комплексній терапії хворих на ХАГ при порушеннях стану кісткової тканини (остеопороз, остеопенічний синдром) без постійного контролю за кальцієвим гомеостазом, оскільки побічних ефектів у вигляді гіперкальціємії і гіперкальціурії у цих пацієнтів не виявлено.

2. Препарат «Кальцій-Д₃ Нікомед» ефективно запобігає зниженню кісткової маси, сприяє зростанню мінерального насичення кісток скелета і стабілізації показників мінеральної щільності.

3. «Кальцій-Д₃ Нікомед» можна використовувати як базисну терапію у хворих із остеопенічними станами, зумовленими хронічними хворобами печінки, зокрема при ХАГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Головач І.Ю. Моніторинг стану кальцієвого обміну при застосуванні комплексного препарату кальцію і вітаміну D у хворих на ревматоїдний артрит // Укр. тер. журн.— 2005.— № 2.— С. 60—64.
2. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол.— 2001.— № 1.— С. 4—8.
3. Митник З.М. Порівняльна характеристика мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта і стегнової кістки у хворих на хронічні гепатити // Галицький лікарський вісник.— 2003.— Т. 10, № 3.— С. 58—60.
4. Митник З.М., Попович В.І., Головач І.Ю., Балан У.В. Вторинний гіперпаратиреоз як фактор ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих із цирозом печінки // Вісник пробл. біол. і мед.— 2002.— Вип. 11—12.— С. 53—60.
5. Моисеев В.С. Маркеры алкогольной болезни // Новый мед. журн.— 1996.— № 3—4.— С. 24—27.
6. Ребров Б.А. Клиническая классификация хронического гепатита: нерешенные проблемы // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 3 (9).— С. 35—39.
7. Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Чорна Л.М. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з хронічною

патологією печінки // Гастроентерологія.— 2001.— Вип. 32.— С. 79—84.

8. Хворостинка В.Н., Тесленко В.Г. Алкогольные гепатопатии.— Харків: Основа, 1993.— 264 с.

9. Blake G.M., Herd R.J.M., Fogelman I. A longitudinal study of supine lateral DEXA of the lumbar spine: a comparison with posteroanterior spine, hip and total-body DEXA // Osteoporosis Int.— 1996.— Vol. 6.— P. 462—470.

10. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // Amer. J. Med.— 1993.— Vol. 94.— P. 646—650.

11. Dawson-Hughes B. Calcium supplementation and bone loss: a review of controlled clinical trial // Am. J. Clin. Nutr.— 1991.— Vol. 54 (Suppl.).— P. 274—280.

12. Moreira R.O., Duarte M.P., Farias M.L. Disturbances of calcium-PTH-vitamin D axis in chronic liver diseases // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.— 2004.— Vol. 48, N 4.— P. 443—450.

13. Nordin B.E.C. Calcium and osteoporosis // Nutrition.— 1997.— Vol. 13.— P. 664—686.

14. Schiefke I., Fach A., Wiedmann M. et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, N 12.— P. 1843—1837.

15. Suzuki K., Arakawa Y., Chino S., Yagi K. Hepatic osteodystrophy // Nippon Rinsho.— 1998.— Vol. 56, N 6.— P. 1604—1608.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

З.Н. Мытнык, И.Ю. Головач

У 103 больных алкогольным гепатитом в комплексной терапии использовали остеотропный препарат «Кальций-Д₃ Никомед». Его назначали 68 пациентам по 2 таблетки в сутки, что соответствовало 1000 мг элементарного кальция и 400 МО эргокальциферола. Через 12 месяцев оценивали динамику изменений минеральной плотности костной ткани методом двуфотонной абсорбциометрии и показатели кальциевого обмена в сравнении с группой контроля (35 пациентов). В течение периода клинического наблюдения у больных наблюдались нормализация минерального обмена, прирост минеральной плотности костной ткани и уменьшение проявлений остеопенического синдрома. Результаты исследования свидетельствуют, что препарат «Кальций-Д₃ Никомед» можно широко использовать в комплексной терапии больных хроническим алкогольным гепатитом в случаях нарушения состава костной ткани (остеопороз или остеопенический синдром). Применение препарата не требует постоянного контроля над кальциевым гомеостазом, поскольку нарушений кальциевого обмена в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии у больных не отмечено.

EFFECTIVENESS OF COMPLEX PREPARATION OF CALCIUM AND VITAMIN D APPLICATION TO THE CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS PATIENTS

Z.M. Mytnyk, I.Yu. Golovach

The osteotropic preparation Calcium D₃ Nycomed was used in the complex therapy of 103 chronic alcoholic hepatitis patients. It was administered to 68 patients of this group in a dose of 2 tablets per day which corresponded to 1000 mg of elementary calcium and 400 MO of ergocalciferol. After 12 month of clinical observation the dynamics of change in mineral bone density in Dual X-Ray Absorbtiometry method as well as indices of calcium metabolism were measured and compared with these of a control group (35 patients). Within the period of clinical observation the patients showed normalization of mineral metabolism, increase in mineral bone density, and decrease of osteod-efficiency manifestations. The researches conducted allow to affirm that Calcium D₃ Nycomed can be used extensively in complex therapy of chronic alcoholic hepatitis patients in cases of bone tissue abnormalities (osteoporosis or osteopenic syndrome). Use of the preparation does not require permanent control over calcic homeostasis as the patients did not register significant calcium disbolism in the form of hypercalciemia or hypercalciuria.