

Максимов В.А.¹, Яровой С.К.^{1,2}, Москалева Н.Г.^{1,2}, Максудов Р.Р.², Александров Н.С.²

Фармакотерапия ренальной остеодинтрофии у больных с рецидивирующим нефролитиазом

1 – Городская клиническая урологическая больница №47, г. Москва; 2 – ФБГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Maximov V. A., Yarovoy S. K., Maxudov R. R., Alexandrov N.S.

The pharmacotherapy of renal osteodistrophy in patients with recurrent nephrolithiasis

Резюме

Статья посвящена сравнительно малоизученному вопросу современной урологии – поражению костного скелета при рецидивирующем фосфатном нефролитиазе. В результате проведенного исследования было отмечено, что более 80% больных, страдающих рецидивирующим фосфатным нефролитиазом, имеют разной степени выраженности поражение костной системы. В то же время уровень фосфатурии не коррелирует с минеральной плотностью костной ткани. Исследован эффект алендроната, препарата антирезорбтивного действия в отношении костной ткани, относящегося к фармакологической группе бисфосфонатов. Показана способность этого лекарственного средства снижать почечную экскрецию фосфата у больных, страдающих рецидивирующим фосфатным нефролитиазом.

Ключевые слова: фосфатный нефролитиаз, ренальная остеодинтрофия, алендронат

Summary

An article is describing the less researched question of modern urology - bone' skeleton's decay in case of recurrent phosphate nephrolithiasis. As a result of our research, there were detected, that more than 80% of patients, suffered from recurrent phosphate nephrolithiasis, have the different degrees of expression for bone's system decay. In the same time, level of phosphaturia aren't correlated with mineral sensivity of bone' tissue. There was research an effect of Alendronate - the medication of anti-resorbitive effect to bone' tissue, and belongs to Biphosphonate' group. There were detected the availability of this medication to decrease of the renal phosphate excretion in patients, suffered from recurrent phosphate nephrolithiasis.

Keywords: Phosphate nephrolithiasis, renal osteo-distrophy, Alendronate

Введение

Несмотря на кажущуюся несовместимость понятий «урология» и «метаболические остеопатии», в реальной клинической практике такие больные встречаются, и нередко. Обратим внимание на мужской гипогонадизм, гиперпаратиреоз, хроническую почечную недостаточность, канальцевые дисфункции – все эти состояния напрямую к специальности «урология» не относятся, но такие больные периодически поступают в урологические клиники или обращаются за амбулаторной урологической помощью.

Ренальная остеодинтрофия на фоне хронической почечной недостаточностью связана с нарушением перехода витамина D в его активную форму, который происходит в почках. У урологических больных в качестве причины поражения костной системы хроническая почечная недостаточность выступает редко. В основном это проблема диализных отделений [1].

В урологических клиниках встречаются больные,

страдающие первичным гиперпаратиреозом и канальцевыми дисфункциями, особенно приводящими к формированию мочевых камней, чаще всего фосфатных. Нефролитиаз при указанных состояниях имеет склонность к рецидивированию, провоцируя частые атаки обструктивного пиелонефрита, прогрессирующий нефросклероз, что быстро приводит больного к почечной недостаточности [1,2].

Медикаментозное лечение остеодинтрофии на фоне тяжелого нефролитиаза затруднено. В настоящее время лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, нет. С другой стороны механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации интактны, а значит, сохраняется возможность эффективной патогенетической терапии ренальной остеодинтрофии.

На наш взгляд, для лечения остеодинтрофии на фоне нефролитиаза целесообразно применять препараты антирезорбтивного действия, которые вследствие подавления

Таблица 1. Данные лабораторного обследования больных с фосфатурией до начала терапии алендронатом

| T критерий | Остеопороз -3,1±0,5 | Остеопения -1,7±0,4 | Норма -0,2±0,4 |
|--|------------------------|------------------------|-------------------|
| Число больных | 14 | 27 | 8 |
| Пол м/ж | 9/5 | 8/19 | 5/3 |
| Возраст, лет | 46±5 | 43±6 | 40±3 |
| Экскреция неорганического фосфата почками, ммоль/сут | 51±8 | 46±6 | 47±5 |
| Неорганический фосфор крови, ммоль/л | 1,2±0,3 | 1,3±0,2 | 1,2±0,3 |
| Средняя скорость клубочковой фильтрации, мл/мин | 62±5 | 70±6 | 67±6 |
| Средняя суточная протеинурия, г/сут | 238±23 | 250±33 | 232±29 |

активности остеокластов, уменьшения выхода фосфата и кальция из костного депо позволяют добиться снижения почечной экскреции этих ионов и снизить риск рецидива камнеобразования [1,3]. Наиболее выраженным антирезорбтивным эффектом обладают бисфосфонаты, среди которых выделяется алендронат, имеющий экспериментально доказанный прямой почечный эффект, заключающийся в торможении кристаллизации фосфата кальция [4]. Алендронат назначается в дозировке 70 мг внутрь 1 раз в неделю длительно. Биохимический эффект бисфосфонатов развивается в течение 5-7 недель, в то время как костные изменения становятся заметными не ранее, чем через 6 месяцев.

Материалы и методы

В анализ вошли 49 больных с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом, получавших лечение в НИИ урологии и в ГКУБ№47 за период 2008-2011 гг.

Из анализа исключены больные, имеющие ХПН 2-3 стадия (скорость клубочковой фильтрации < 40 мл/мин), гиперпаратиреоз, непереносимость бисфосфонатов.

Все больные проходили базовое обследование, общепринятое при мочекаменной болезни. Для оценки функционального состояния почек дополнительно определялись следующие показатели: проба Реберга, кальций крови, суточная экскреция кальция, осмолярность крови, осмолярность мочи, мочевая кислота крови, суточная экскреция мочевой кислоты, диурез, неорганический фосфор крови, суточная экскреция фосфата, рН мочи, удельный вес мочи, глюкозурия и суточная экскреция белка (суточная протеинурия). При наличии камня выполнялся его спектральный анализ.

Особое внимание уделялось исследованию уровня паратиреоидного гормона.

Для изучения состояния костной системы применялась остеоденситометрия пяточной кости на аппарате DXL Calscan фирмы Lund (Швеция). Это первый серийный аппарат, основанный на трехкомпонентной модели тканей.

Диагностика остеопороза осуществлялась на основании Методических указаний Международного общества клинической денситометрии. Диагноз устанавливался по T- критерию, то есть в стандартных отклонениях от нормативных показателей пиковой костной массы.

При этом T критерий выше -1 рассматривался как норма, меньше -1, но больше -2,5 как остеопения, -2,5 и ниже как остеопороз [5].

Диагноз фосфатного нефролитиаза устанавливался на основании спектрального анализа ранее отошедшего (удаленного) конкремента или на основании выявления гиперфосфатурии у больного с рецидивирующим рентгенопозитивным нефролитиазом.

Прием алендроната (фосамакса) начинался после постановки диагноза или после оперативного вмешательства в момент, когда становилось возможным пероральное назначение препаратов. Длительность терапии 7-9 недель.

Для статической обработки применялась программа БИОСТАТИСТИКА (BIOSTAT.EXE).

Факт замедления рецидивирования нефролитиаза вследствие снижения экскреции основного компонента камня (в данном случае фосфат-ионов) следует считать доказанным. Именно на этом принципе основаны рекомендации и схемы медикаментозной терапии мочекаменной болезни [2]. Учитывая вышесказанное, начальные результаты лечения больных, страдающих ренальной остеодистрофией на фоне фосфатного нефролитиаза, возможно оценивать по степени снижения суточной фосфатурии.

Результаты и обсуждение

При обследовании у всех пациентов выявлены двухсторонние рентгенопозитивные камни. У 81,6% больных был выполнен спектральный анализ ранее удаленных или отошедших конкрементов, подтвердивший их фосфатную природу. У всех больных выявлена стойкая щелочная реакция мочи - 7,5-9,0.

По результатам остеоденситометрии больные были разделены на 3 группы (табл. 1). Сколько-нибудь выраженной закономерности между выраженностью костных поражений костей и состоянием почечных функций на данном этапе выявлено не было.

Результаты лечения оценивались через 7-9 недель, что связано со сроками повторной госпитализации и второго этапа оперативного лечения. Для сравнительного изучения влияния алендроната на экскрецию фосфатов почками в зависимости от выраженности нарушения почечных функций мы разделили больных на две группы по

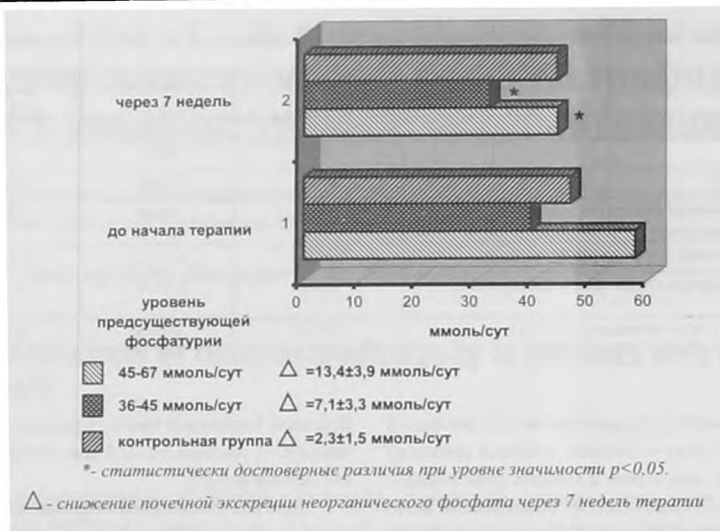


Рис.1. Снижение почечной экскреции неорганического фосфата на фоне приема алендроната в зависимости от уровня предсуществующей фосфатурии

степени фосфатурии (рис. 1). В одну группу вошли больные с крайне выраженной предсуществующей фосфатурией - более 45 ммоль/сут - всего 13 человек. У оставшихся 36 больных фосфатурия была менее выражена - 35,5-45 ммоль/сут. Средняя суточная экскреция фосфата соответственно составила $57,5 \pm 7,2$ и $39,4 \pm 3,1$ ммоль/сут. Контрольная группа была сформирована ретроспективно из 15 пациентов, получавших диетотерапию в сочетании с фармакологическими препаратами, подкисляющими мочу (метинонин). Средняя суточная экскреция фосфата в контрольной группе составила $46,3 \pm 9,1$ ммоль/сут.

Среднее снижение суточной экскреции фосфатов в группе больных с тяжелой фосфатурией составило $13,4 \pm 3,9$ ммоль/сут, в группе больных, у которых предсуществующая фосфатурия выражена слабее, - $7,1 \pm 3,3$ ммоль/сут. В обеих группах было отмечено достоверное снижение суточной экскреции фосфата по сравнению с предсуществующим уровнем ($p < 0,05$). В контрольной группе достоверного снижения уровня почечной экскреции фосфата на фоне терапии выявлено не было.

Прступив к выполнению остеоденситометрических исследований у больных с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом, мы пришли к выводу, что очень большой процент этих больных имеет различную степень поражения костей (81,6%). Причем уровень минерализации костной ткани зависит не только от выраженности нефропатии, но и от длительности болезни.

Применение алендроната привело к снижению фосфатурии у 81,45% больных, что является статистически значимым. Способность алендроната снижать экскрецию фосфата в сочетании с доказанной эффективностью при остеопорозе [3] и умеренной ценой по-

зволяют рекомендовать его для лечения ренальной остеодистрофии при сопутствующем фосфатном нефролитиазе.

Выводы

1. всем больным с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом в связи с высокой вероятностью ренальной остеодистрофии показано проведение остеоденситометрии.
2. в случае наличия ренальной остеодистрофии на фоне фосфатного нефролитиаза больному показана длительная терапия алендронатом в дозе 70 мг 1 раз в неделю. ■

Максимов В.А. - д.м.н., главный врач городской клинической урологической больницы №47 Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по урологии Департамента здравоохранения, г. Москва; Яровой С.К. - д.м.н., врач-клинический фармаколог городской клинической урологической больницы №47 Департамента здравоохранения города Москвы, старший научный сотрудник ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва; Москалева Н.Г. - к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе городской клинической урологической больницы №47 Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва; Александров Н.С. - аспирант ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва; Максудов Р.Р. - аспирант ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Максудов Р.Р., 105425, Москва, 3-я Парковая, д.51, 89264716276, rasul-maksudov@mail.ru

Литература:

1. Нефрология. Под редакцией Е.М. Шилова. М., ГЭОТАР-Медиа. 2007. 683с.
2. Урология. Национальное руководство. Под редакцией Лопаткина Н.А. М., ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021с.
3. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л.И. Беневоленской. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532с.
4. Senzaki H., Yasui T., Okada A., Ito Y., Tozawa K., Kohri K. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. Urol Res. 2004 Jun;32(3):223-8. Epub 2004 Apr 3.
5. Родионова С.С., Морозов А.К. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. 2005. ч1. С.41-45.