

Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего фосфатного нефролитиаза: выбор лекарственной терапии

С.К. Яровой, А.В. Сивков

ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий»

Фосфатный нефролитиаз – сравнительно редкая форма мочекаменной болезни. По данным различных источников около 7% почечных камней состоят из фосфатных солей [1-4], которые имеют склонность к частому рецидивированию. Существенные сложности при повторных оперативных вмешательствах рано или поздно ставят перед урологами вопрос о необходимости противорецидивной терапии.

Ведущими урологическими клиниками разработаны подробные рекомендации по метафилактике мочекаменной болезни на основании химического состава камней. Главный принцип метафилактических мероприятий заключается в снижении экскреции основных химических компонентов камня и увеличении их растворимости. По общему мнению, принятому в урологии, фосфатные камни образуются вследствие перехода фосфата мочи из жидкой фазы в твердую вследствие щелочной реакции мочи, при которой растворимость фосфатов резко уменьшается. В свою очередь, щелочная реакция мочи объясняется деятельностью бактерий, способных расщеплять мочевины [3, 4]. Однако этим невоз-

можно объяснить ни увеличение экскреции фосфата, ни поражение костей при нефролитиазе.

Изучение данной клинической ситуации с точки зрения нефрологии позволяет внести некоторую ясность. Увеличенная экскреция фосфата объясняется снижением его реабсорбции в почечных канальцах. Стойкая щелочная реакция мочи наряду с действием инфекции может быть обусловлена нарушением транспорта ионов водорода.

Поражение механизма реабсорбции фосфата обычно сочетается с канальцевым ацидозом проксимального типа и нарушением реабсорбции воды. В крайнем своем проявлении это состояние носит название фосфатдиабет. Потеря почками фосфата приводит к гипофосфатемии и выходу фосфата из костной ткани. Развивается почечная остеодистрофия [1, 2, 5]. У взрослых на фоне высокой фосфатурии закономерны фосфатные камни почек, а также прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани [1, 2, 5, 6].

Для более точной оценки состояния костной системы наряду с рентгенографией в настоящее время применяется остеоденситометрия. Этот метод исследования позволяет не только диагностировать осте-

Renal osteodystrophy secondary to recurrent nephrolithiasis: choice of drug therapy

S.K. Yarovoi, A. V. Sivkov

In the paper results of examination and treatment of 27 patients suffering from recurrent phosphate nephrolithiasis which were treated at the Research Institute of Urology were analyzed. Patients with chronic renal failure grade II-III and hyperparathyroidism were excluded. Along with overall assessment of renal function (glomerular filtration rate, daily protein excretion, inorganic phosphate excretion etc.) and spectral analysis of excreted calculi, all patients underwent assessment for bone mineral density of calcaneal tuber by osteodensitometry using Calscan device (Lund, Sweden). High frequency (85,19%) of osteoporosis and osteopenia was observed in patients suffering from recurrent phosphate nephrolithiasis, however there was no statistically significant correlation between inorganic phosphate excretion rate and bone mineral density. High potency of alendronate therapy (Fosamax, Merck Sharp & Dohme, USA) was demonstrated, which involve significant reducing inorganic phosphate renal excretion after 7 weeks treatment. Conclusion that metaphylaxis of phosphate nephrolithiasis is possible by means of bone metabolism drug modulation was made.

The paper is supplemented by review of pharmaceutical drugs, that can be used for renal osteodystrophy treatment. Insufficient of regulatory system development on this problem is stated. Benefits of bisphosphonates as a drug of choice for treatment of renal osteodystrophy secondary to recurrent nephrolithiasis were established.

одистрофию на ранней стадии, но и количественно оценивать выраженность поражения и эффективность лечения. Результаты остеоденситометрии не позволяют определить этиологию поражения костей. Причину снижения минеральной плотности костей приходится оценивать, анализируя анамнез и все данные проведенных исследований [6-8].

Обзор лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ренальной остеодистрофии

Лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, в настоящее время нет. В то же время целесообразность медикаментозного воздействия в этой точке сомнительна, так как предполагается влиять на сильно пораженную, истощившую свои резервные возможности систему реабсорбции и секреции. С другой стороны, механизмы, регулирующие костный метаболизм, в этой ситуации не поражены, что подразумевает принципиальную возможность эффективной патогенетической терапии почечной дистрофии костей. При наличии синдрома Фанкони, остеодистрофии вследствие ХПН общепризнанными базовыми препаратами являются активные метаболиты витамина D [1, 2, 7, 9]. Их эффективность доказана в многочисленных исследованиях. Однако при наличии нефролитиаза применение этих препаратов становится не столь однозначным. Существует мнение, что витамин D, а тем более его активные метаболиты, способствуют рецидивированию нефролитиаза. Прямого запрета на применение препаратов витамина D при сопутствующем нефролитиазе нет. Инструкции по применению препаратов, а также официальный «Справочник лекарственных средств формулярного комитета» рекомендуют использовать витамин D и его активные метаболиты в этой ситуации «с осторожностью» [10].

Ситуация с законностью этих назначений становится еще более сомнительной, если учесть полное *отсутствие официально принятого решения по поводу лечения почечной остеодистрофии в условиях нефролитиаза*. Поэтому особенно важна безопасность проводимого лечения. Именно из соображений безопасности мы воздерживаемся от назначения витамина D и его активных метаболитов всем больным, имеющим мочекаменную болезнь.

В рассматриваемой ситуации основная задача – замедлить прогрессирование остеодистрофии, поэтому особенно интересны препараты, тормозящие костную резорбцию. Кроме того, угнетение костной резорбции закономерно приводит к уменьшению фосфатемии и фосфатурии, что может замедлить рецидивирование нефролитиаза.

В настоящее время можно выбирать между бисфосфонатами и кальцитонином (миакальциком). Кальцитонин требует ежедневного применения в виде назального спрея или инъекций, часто вызывает неприятные, но малоопасные побочные эффекты: покраснение лица, жжение в ушных раковинах. А главное, его антирезорбтивный эффект существенно ниже, чем у бисфосфонатов [6], которые переносятся существенно лучше, некоторые из них могут быть назначены *per os* один раз в несколько дней. Анализируя фармакологические свойства различных групп препаратов, воздействующих на минеральный обмен, в изучаемой ситуации мы склоняемся именно к бисфосфонатам.

Самый первый бисфосфонат – этидронат – фигурирует в рекомендациях ведущих отечественных урологических клиник для метафилактики оксалатного нефролитиаза [3, 4]. Однако в основополагающей монографии «Bisphosphonates in bone disease» еще в 1997 году отмечено, что этидронат не может быть рекомендован в этой ситуации, так

как его доза, минимально необходимая для торможения кристаллизации оксалата в растворе, настолько велика, что прием ее нарушает минерализацию костной ткани. А антирезорбтивная активность этидроната выражена слабо. В той же работе указывается теоретическая возможность применения бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза с учетом их антирезорбтивного эффекта на кость [11].

Из всех имеющихся на российском рынке бисфосфонатов нами выбран алендронат, который назначался в дозе 70 мг 1 раз в неделю сразу после постановки диагноза или после плановой операции в момент, когда становилось возможным пероральное назначение препаратов.

Материал и методы исследования

В анализ вошли 27 больных с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом, получавших лечение в НИИ урологии за период 1 января 2006 года по 1 января 2008 года.

Из анализа исключены больные, имеющие выраженную ХПН (СКФ 40 мл/мин. и меньше), гиперпаратиреоз, непереносимость бисфосфонатов.

Все больные проходили базовое обследование, общепринятое при мочекаменной болезни. Для оценки функционального состояния почек мы дополнительно исследовали следующие показатели: проба Реберга, кальций крови, суточная экскреция кальция, неорганический фосфор крови, суточная экскреция фосфата, суточная протеинурия. При наличии выделенного камня выполнялся его спектральный анализ.

Для изучения состояния костной системы наряду с рентгенографией применяли остеоденситометрию пяточной кости на аппарате «DXL Calscan» фирмы Lund (Швеция).

Диагностику остеопороза осуществляли на основании Методических указаний Международного общества клинической денситоме-

Таблица 1. Результаты обследования больных до начала терапии

	Остеопороз	Остеопения	Норма
Число больных	8	15	4
Пол м/ж	5/3	4/11	3/1
Возраст, лет	44 ± 5	42 ± 6	40 ± 3
T-критерий	-3,1 ± 0,5	-1,7 ± 0,5	-0,3 ± 0,4
Экскреция неорганического фосфата почками, ммоль/сут.	50 ± 8	46 ± 6	47 ± 6
Неорганический фосфор крови, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2
Средняя скорость клубочковой фильтрации по пробе Реберга, мл/мин.	64 ± 5	69 ± 7	67 ± 5
Средняя суточная протеинурия, г/сут.	224 ± 22	253 ± 35	244 ± 27

три. 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.

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

Результаты лечения почечной остеодистрофии на фоне нефролитиаза можно оценивать разными путями. Оценка изменения минеральной плотности кости достаточно информативна, однако требует длительного периода наблюдения – заметные сдвиги могут появиться не раньше, чем через 6 месяцев после начала терапии. С другой стороны, антирезорбтивный эффект бисфосфонатов в настоящее время очень подробно изучен и всесторонне доказан [6, 7, 10, 11]. Оценка частоты рецидивов камнеобразования очень показательна, она также требует длительного наблюдения. Однако самая большая проблема – в необходимости набора однородных групп больных. К сожалению, это малореально, так как между больными всегда будут значимые различия по составу камней, наличию и выраженности ХПН, по возбудителям, вызывающим обострения хронического обструктивного пиелонефрита, по сопутствующим заболеваниям. Имеет смысл оценивать эффективность терапии по снижению экскреции фосфата. В первую очередь, этот эффект развивается существенно быстрее. При введении различных бисфосфонатов до 80% абсорбированного вещества связы-

вается с костными структурами в течение суток. Снижение экскреции фосфата проявится в течение 2-3 недель. Во-вторых, необходимо отметить, что фармакодинамика бисфосфонатов мало зависит от сопутствующих заболеваний и характера мочевой инфекции [6, 11].

Факт замедления рецидивирования нефролитиаза вследствие снижения экскреции основного компонента камня (в данном случае – фосфат-ионов) следует считать доказанным. Именно на этом принципе основаны диетические рекомендации и схемы медикаментозной терапии, разработанные в НИИ урологии [3, 4].

Результаты и обсуждение

При обследовании у 100% больных выявлены двухсторонние рентгенопозитивные камни. У 22 (81,48%) больных был выполнен спектральный анализ ранее удаленных или отошедших конкрементов. При этом у 16 больных камни состояли исключительно из фосфатов. У 6 (27,27%) больных были камни смешанного состава (фосфат + оксалат) с массовой долей фосфата 60% и выше. Больных, имеющих смешанные камни с меньшей массовой долей фосфата, мы в исследование не включали. У всех больных выявлена стойкая щелочная реакция мочи – 7,5-9,0.

Всем больным выполнялась остеоденситометрия. Остеопению или остеопороз у больных, имеющих признаки нарушения канальцевых функций – фосфатный нефролитиаз, гиперфосфатурию, стойкую щелочную реакцию мочи, полиурию, – мы расценивали как проявление ренальной остеодистрофии.

У 8 (29,63%) больных отмечены признаки остеопороза. 15 (55,56%) человек соответствовали критериям остеопении. У остальных 4 (14,81%) – признаков снижения минеральной плотности костной ткани выявлено не было.

По результатам остеоденситометрии всех больных разделили на 3 группы: остеопороз, остеопения, норма (таблица 1). Средний возраст больных во всех группах был без достоверных различий.

Выраженное снижение минеральной плотности кости закономерно при значительной фосфатурии, однако не найдено достоверной корреляции между уровнем экскреции неорганического фосфата почками и минеральной плотностью костной ткани.

Средняя скорость клубочковой фильтрации, была снижена во всех группах больных. Степень снижения соответствовала компенсированной стадии ХПН. Достоверных различий между группами выявлено не было.

Повышение суточной экскреции белка (норма 50 мг/сут.) наблюдалось у 19 (70,37%), также без достоверных различий между группами. Уровень неорганического фосфата крови у всех больных не превышал норму (1,5 ммоль/л) без достоверных различий между группами.

Таким образом, четкую закономерность между выраженностью поражения костей и состоянием почечных функций на данном этапе выявить не удалось.

Для сравнительного изучения влияния алендроната на экскрецию фосфатов почками в зависимости от выраженности нарушения почеч-

Таблица 2. Результаты применения алендроната в зависимости от предсуществующей фосфатурии

Суточная экскреция фосфата до начала терапии, ммоль/сут.	45-67	36-45
Число больных	N = 7	N = 20
Средняя суточная экскреция фосфата до начала терапии, ммоль/сут.	56,3 ± 7,4	40,2 ± 2,9
Среднее снижение суточной экскреции фосфата после 7 недель терапии, ммоль/сут.	13,4 ± 3,8	7,0 ± 3,1
Число больных, не ответивших на терапию	0	5

ных функций мы разделили больных по степени фосфатурии на две группы (таблица 2). В одну группу вошли больные с крайне выраженной фосфатурией – более 45 ммоль/сут. (7 человек). У оставшихся 20 больных фосфатурия была менее выражена – 35,5-45 ммоль/сут. Средняя суточная экскреция фосфата соответственно составляла 56,3 ± 7,4 и 40,2 ± 2,9 ммоль/сут. соответственно.

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 2 месяца по степени снижения экскреции фосфата. Снижение экскреции фосфата в различной степени мы наблюдали у 22 (81,48%) больных. Полное отсутствие эффекта от алендроната в отношении экскреции фосфата отмечалось только у 5 (18,52%) больных со сравнительно невысокой фосфатурией.

Среднее снижение суточной экскреции фосфатов в группе больных с тяжелой фосфатурией (13,4 ± 3,8 ммоль/сут.) достоверно выше по сравнению с группой больных, у которых фосфатурия выражена слабее (7,0 ± 3,1 ммоль/сут.) ($P < 0,05$). Кроме того, в обеих группах мы выявили достоверное снижение суточной экскреции фосфата по сравнению с предсуществующим уровнем ($P < 0,05$).

При выполнении остеоденситометрических исследований у больных с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом было выявлено, что 85,19% исследованных пациентов имеют различную степень поражения костей. С другой стороны, не выявлена закономерность между уровнем фосфатурии и выраженностью поражения костей. По всей видимости, это связано с неоднородностью группы исследования.

Дисфункция проксимального канальца у исследуемых больных бесспорна. Она подтверждается грубым нарушением реабсорбции воды с развитием стойкой полиурии со стойкой щелочной реакцией мочи, небольшой протеинурией у большинства.

Применение алендроната привело к снижению фосфатурии у 81,45% больных, что является статистически значимым. Из полученных данных следует вывод о принципиальной возможности использования алендроната при фосфатном нефролитиазе для снижения уровня фосфатурии. Для достоверного вывода требуется рандомизированное исследование. Стоит обратить внимание и на уже доказанную эффективность этого препарата для лечения остеопороза [6, 7, 11].

Остается вполне закономерный вопрос, что делать в ситуации, если ХПН выражена сильнее (СКФ 40 мл/мин. и ниже). В доступной литературе мы не смогли найти исчерпывающего ответа. «Справочник лекарственных средств формулярного комитета» однозначно запрещает применять алендронат и другие бисфосфонаты при СКФ менее 35 мл/мин. [10]. Стронция ранелат (Бивалос) также несовместим с ХПН такой выраженности [12]. Остается кальцитонин (Миакальчик), который существенно уступает бисфосфонатам по антирезорбтивной активности и не очень хорошо переносится.

Выводы

Всем больным с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом показано проведение остеоденситометрии.

В случае наличия ренальной остеодистрофии на фоне любой формы нефролитиаза больному показана длительная терапия алендронатом в дозе 70 мг 1 раз в неделю.

В случае сочетания нефролитиаза, ренальной остеодистрофии и выраженной ХПН (СКФ 35мл/мин. и ниже) препаратом выбора для лечения остеодистрофии остается кальцитонин. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, почечная остеодистрофия, лечение, фосфатный нефролитиаз, алендронат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нефрология. Под редакцией Е.М. Шиловой. М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. 683 с.
2. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой. М., Медицина, 2000. 688 с.
3. Руководство по урологии. Под редакцией Н.А. Лопаткина. М., Медицина, 1998.
4. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб, Питер, 2000. 341 с.
5. Шулуток Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб, Ренкор, 2002. 779 с.
6. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л.И. Беневоленской. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532 с.
7. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я.. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. М., 1999. 65 с.
8. Родионова С.С., Морозов А.К. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 1. С. 41-45.
9. Andress D., Norris K., Coburu G. et al. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. // N. Engl. J. Med. 1989. Vol 321. P. 274-279.
10. Справочник лекарственных средств формулярного комитета. Под редакцией П.А. Воробьева. М., Ньюдиамед, 2006. 667 с.
11. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. London, The Parthenon Publishing Group, 1997. 184 p.
12. Рожинская Л.Я. Бивалос (стронция ранелат) – инновационный препарат в лечении постменопаузального остеопороза. // Фарматека. 2007. № 9. С. 30-34.