

УДК 616.62-003.7-06:616.61-002.3-092+612.015.31:612.392.63



КРИШТОПА М.В.<sup>1</sup>,

НИШКУМАЙ О.И.<sup>2</sup>,

ГОНЦОВ Ю.В.<sup>3</sup>,

НЕКРАСОВА Н.Б.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

<sup>2</sup>ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

<sup>3</sup>Луганская областная клиническая больница

<sup>4</sup>Луганская городская клиническая больница № 1

## МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ОСТЕОПОРОЗ — ДВЕ ГРАНИ ОДНОЙ ПРОБЛЕМЫ

**Резюме.** Мочекаменная болезнь и остеопороз являются не только медицинской, но и социальной проблемой. Имеются общие патогенетические механизмы развития этих заболеваний, одним из которых является возникновение вторичного гиперпаратиреоза на фоне гипокальциемии и дефицита витамина D, приводящего к усилению костной резорбции и, как следствие, нарушениям структурно-функционального состояния костной ткани, развитию мочекаменной болезни. В статье приводятся клинические примеры различной тактики лечения пациентов в зависимости от степени изменений минеральной плотности костной ткани, наличия риска и анамнеза переломов при сочетании с мочекаменной болезнью.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, остеопороз, гиперпаратиреоз.

### Актуальность

Проблема остеопороза (ОП) в последние годы стала чрезвычайно актуальной в результате значительного увеличения в общей популяции людей пожилого возраста [6]. По данным экспертов ВОЗ, ОП занимает третье место после сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета в общем рейтинге медико-социальных проблем современности, что прежде всего обусловлено его осложнениями — переломами, которые негативно влияют не только на качество, но и часто на длительность жизни, приводя к инвалидности или внезапной смерти [5]. Доказано, что сегодня распространенность ОП достигла характера глобальной эпидемии [9]. В Украине, по данным медицинской статистики и эпидемиологических исследований, распространенность системного остеопороза у женщин старшего возраста составляет 20–39 %, у мужчин — 9–23 %. В профилактике остеопороза большое значение имеет употребление достаточного количества кальцийсодержащих продуктов в суточном рационе, а также применение препаратов кальция и витамина D. Однако фактически профилактическое лечение получает менее 30 % нуждающихся в нем [4]. Одной из причин, лежащих в основе такого отношения к проблеме профилактики не толь-

ко пациентов, но и врачей, является наличие мочекаменной болезни (МКБ) или боязнь спровоцировать ее появление. Это имеет серьезные обоснования, поскольку нефролитиаз встречается приблизительно у 5 % населения, а риск образования камней в почках в течение жизни составляет 8–10 % [10]. Повышенная распространенность мочекаменной болезни среди жителей промышленно развитых стран обусловлена улучшением уровня жизни и тесно взаимосвязана с расово-этнической принадлежностью и географическим регионом проживания. Также отмечают и сезонные колебания учащения случаев заболевания, связанные с высоким насыщением мочи кальция оксалатом у мужчин в летний период и у женщин — ранней зимой. У мужчин камнеобразование в почках встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Возраст, в котором чаще всего отмечается нефролитиаз, у мужчин составляет 30 лет; для женщин характерно бимодальное возрастное распределение с пиками заболеваемости в 35 и 55 лет. Если камень в почке сфор-

© Криштопа М.В., Нишкумай О.И., Гонцов Ю.В., Некрасова Н.Б., 2013

© «Боль. Суставы. Позвоночник», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

мировался, вероятность образования второго компонента в течение 5–7 лет составляет около 50 % [7].

Результаты исследований последних лет указывают на наличие общих патогенетических механизмов, которые обуславливают развитие МКБ и ОП. Это происходит не вследствие профилактического применения препаратов кальция, а, наоборот, в результате недостаточного содержания кальция и витамина D в крови. Вследствие гипокальциемии или дефицита витамина D происходит активация выработки паратгормона (ПТГ). Рецепторы ПТГ присутствуют на остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют на остеокластах. Тем не менее при повышении уровня ПТГ происходит активация остеокластов и усиливается резорбция кости. Этот эффект опосредуется остеобластами: под влиянием ПТГ они начинают усиленно секретировать цитокины (ИЛ-1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Эти вещества, в свою очередь, активируют остеокласты. Возрастание концентрации кальция в сыворотке наблюдается уже через 30–60 минут после усиления секреции ПТГ. При постоянно повышенном уровне ПТГ (гиперпаратиреозе) резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, что приводит к нарушению минеральной плотности костной ткани [8]. Предполагают, что усиленная резорбция костной ткани при гиперпаратиреозе обусловлена не только секрецией факторов роста и цитокинов, но и ускоренной пролиферацией клеток-предшественников остеокластов (эти клетки несут рецепторы ПТГ). Паратиреоидный гормон стимулирует продукцию компонентов органического матрикса остеобластами. Поэтому при кратковременном периодическом введении ПТГ (в течение нескольких дней) проявляется его анаболический эффект: образование костной ткани преобладает над резорбцией. Паратиреоидный гормон стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой. ПТГ подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния. Кроме того, ПТГ стимулирует синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  из  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в проксимальных извитых канальцах.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  усиливает всасывание кальция в тонкой кишке. Вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный гипокальциемией, вследствие усиления резорбции приводит к формированию матрицы с последующим образованием микролита. Таким образом, не прием препаратов кальция, а гипокальциемия в большинстве случаев приводит к вторичному гиперпаратиреозу и увеличивает риск камнеобразования [3].

Механизм возникновения вторичного гиперпаратиреоза может также быть обусловлен развитием дефицита или недостаточности витамина D. Предшественник холекальциферола — превитамин  $\text{D}_3$  — синтезируется в эпидермисе из провитамина  $\text{D}_3$  (7-дегидрохолестерина) под воздействием ультрафиолетового облучения. Превитамин  $\text{D}_3$  превращается в холекальциферол путем термической изомеризации (при температуре тела). В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связыва-

ющим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Витамин-D-связывающий белок транспортирует и другие производные холекальциферола и эргокальциферола, в том числе  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Холекальциферол содержится во многих продуктах. Его особенно много в рыбьем жире, печени млекопитающих, птиц и рыб, а также в яичном белке. Эргокальциферол образуется в клетках растений из эргостерола. Холекальциферол и эргокальциферол гормонально неактивны. В печени холекальциферол и эргокальциферол превращаются в  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (25-гидроксивитамин  $\text{D}_3$ , кальцидиол) путем 25-гидроксилирования.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  — основной циркулирующий метаболит холекальциферола и эргокальциферола. Поэтому по концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  можно судить о содержании в организме всех форм витамина D. Образовавшийся в печени  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в комплексе с витамин-D-связывающим белком поступает в кровь и переносится к почкам. В клетках проксимальных извитых канальцев  $25(\text{OH})\text{D}_3$  подвергается 1- или 24-гидроксилированию. В результате образуется гормонально-активная форма витамина D —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриол), которая катализируется митохондриальным ферментом  $1\alpha$ -гидроксилазой [11].

Скорость образования  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  зависит от количества и состава пищи и от сывороточной концентрации кальция, фосфата, ПТГ и, возможно, других гормонов — кальцитонина, эстрогенов. Паратиреоидный гормон непосредственно стимулирует синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , активизируя  $1\alpha$ -гидроксилазу. Синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  усиливается при снижении внутри- и внеклеточной концентрации кальция и фосфора. Изменения концентрации кальция и фосфора влияют на синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  опосредованно, через ПТГ: при гипокальциемии и гипофосфатемии секреция ПТГ усиливается, при гиперкальциемии и гиперфосфатемии — подавляется.

Как и ПТГ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  регулирует перестройку костной ткани и стимулирует всасывание кальция в кишечнике, благодаря чему поддерживается минерализация органического матрикса костной ткани. При его дефиците развивается рахит или остеомаляция [1].

С другой стороны, состояния, вследствие которых возникает хроническая болезнь почек, в том числе МКБ, приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации, что снижает процессы конвертации витамина D в активную форму — D-гормон, активизируя продукцию ПТГ, который, в свою очередь, приводит к ускорению резорбции кости с развитием ренальных остеопатий [2].

Таким образом, возникновение вторичного гиперпаратиреоза — существенный предиктор развития нарушений структурно-функционального состояния костной ткани, с одной стороны, и значимый фактор развития МКБ — с другой.

Однако тактика ведения пациентов уже с наличием МКБ и нарушений минеральной плотности костной ткани различна и зависит от факторов риска ОП, степени изменений микроархитектоники



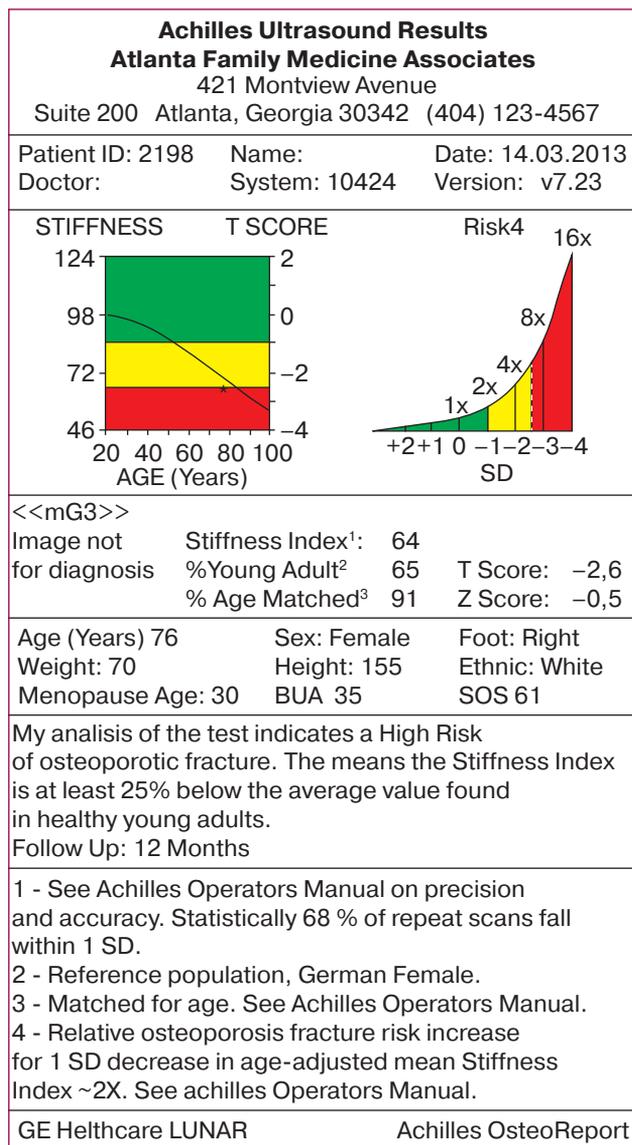


Рисунок 3. Протокол ультразвуковой денситометрии пациентки С.

## Клинический случай 2

Пациентка С., 76 лет, ПМП 30 лет (хирургическая). Жалобы: боли в грудном, поясничном отделах позвоночника постоянного характера. Анамнез: МКБ (камень левого мочеточника в верхней трети, нарушающий отток мочи. 17.07.1981 г. — уретеролитотомия слева. Удален камень — оксалат 1,0 × 0,7 см), компрессионные переломы L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> низкоэнергетического характера. Биохимические исследования: ионизированный кальций — 1,2 ммоль/л, фосфор — 0,95 ммоль/л, паратгормон — 77,2 пмоль/л, креатинин крови — 88 ммоль/л, СКФ — 55 мл/мин. Ультразвуковая денситометрия: Т-индекс = -2,6 SD (рис. 3). Заключение: отклонение индекса плотности костной ткани соответствует остеопорозу. Оценка риска переломов: FRAX 1 = 21; FRAX 2 = 5,5 (рис. 4). Заключение: высокий риск переломов.

**Рекомендовано:** препарат для лечения остеопороза, препараты кальция, витамина D. Учитывая наличие сниженной СКФ (при нормальном уровне креатинина крови), пациентке показано назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола в дозировке 1 мкг в сутки), препарата для лечения остеопороза с последующим мониторингом уровня ионизированного кальция, фосфора, паратгормона крови.

Тактика ведения уролога, учитывая наличие МКБ: в лечении МКБ не нуждается, рекомендовано назначение в целях профилактики цитратных смесей (уралит-У, блемарен) под контролем рН мочи.

## Клинический случай 3

Пациентка М., 61 год, ПМП 5 лет (физиологическая). Анамнез: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, ФК II. Диффузный и постинфарктный (03.2011) кардиосклероз. ГБ III (ИМ), 2-й ст., риск 4. СН IА. ПБЛНПГ. Сахарный диабет II типа. МКБ, рецидивирующий коралловидный камень левой почки. Хронический калькулезный пиелонефрит в стадии нестойкой ремиссии. Биохимические исследования:

Страна: <b>Россия</b>	Имя / ID С.Ф.А.	<b>О факторах риска</b>				
<b>Анкета:</b>						
1. Возраст (между 40 и 90 лет) или дата рождения Возраст: <input type="text" value="75"/> Год <input type="text"/> Месяц <input type="text"/> Число Дата рождения: <input type="text"/>	10. Вторичный остеопороз <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да					
2. Пол: <input type="radio"/> мужской <input checked="" type="radio"/> женский	11. Алкоголь 3 и более единиц в день <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да					
3. Вес (кг): <input type="text" value="70"/>	12. МПК шейки бедренной кости (в г/см <sup>2</sup> ). Выберите денситометр показатель Т <input type="text" value="-2.6"/> <input type="button" value="Очистить"/> <input type="button" value="Посчитать"/>					
4. Рост (см): <input type="text" value="155"/>	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>BMI 29.1</b>  <b>The ten year probability of fracture (%)</b>  <b>with BMD</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: red; color: white;">Major osteoporotic</td> <td style="text-align: right; color: white;"><b>21</b></td> </tr> <tr> <td style="background-color: red; color: white;">Hip fracture</td> <td style="text-align: right; color: white;"><b>5.5</b></td> </tr> </table> </div>		Major osteoporotic	<b>21</b>	Hip fracture	<b>5.5</b>
Major osteoporotic			<b>21</b>			
Hip fracture			<b>5.5</b>			
5. Предшествующие переломы: <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да						
6. Перелом проксимального бедра у родителей <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да						
7. Курение (текущий статус) <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да						
8. Прием глюкокортикоидов <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да						
9. Ревматоидный артрит <input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> да						

Рисунок 4. Результаты оценки риска переломов (согласно калькулятору FRAX) пациентки С.

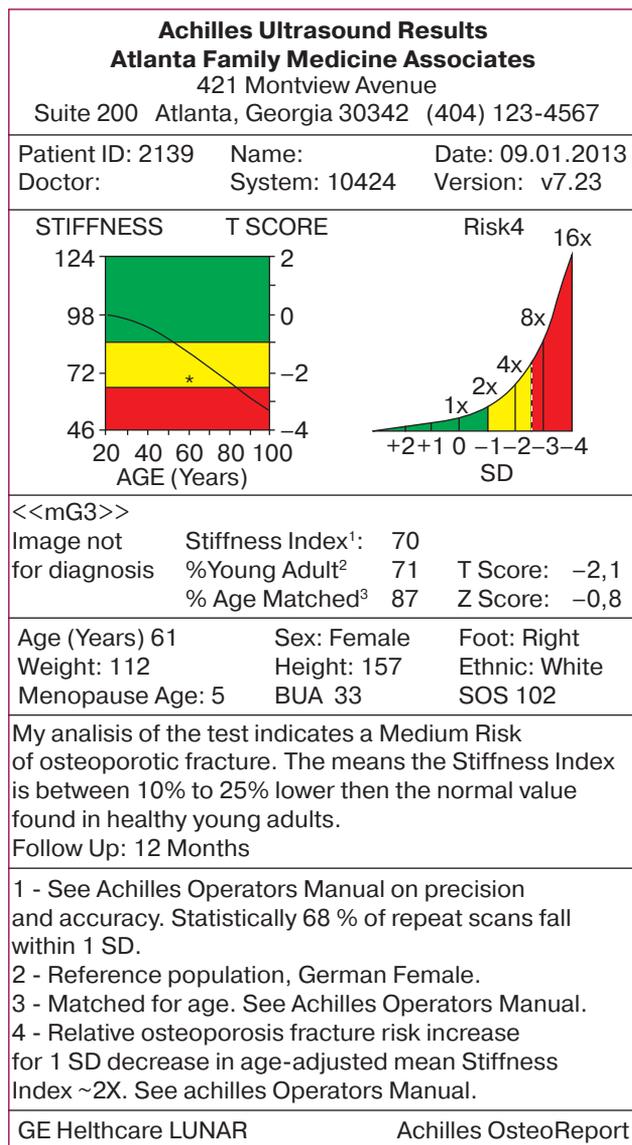


Рисунок 5. Протокол ультразвуковой денситометрии пациентки М.

ионизированный кальций — 1,1 ммоль/л, фосфор — 0,87 ммоль/л, ПТГ — 88,2 нмоль/л, креатинин — 133 мл/мин, СКФ — 58 мл/мин. Ультразвуковая денситометрия (рис. 5): Т-индекс = -2,1 SD. Заключение: отклонение индекса плотности костной ткани в пределах остеопении. Оценка риска переломов (рис. 6): FRAX 1 = 9,4; FRAX 2 = 1. Заключение: средний риск переломов.

Тактика ведения пациентки урологом — чрескожное контактное дробление конкремента. После проведения лечения у уролога следовать рекомендации по лечению остеопении: прием препаратов кальция и витамина D, но, учитывая снижение СКФ, с целью коррекции вторичного гиперпаратиреоза необходимы активные метаболиты витамина D (альфакальцидол в дозировке 1 мкг в сутки) с последующим мониторингом уровня ионизированного кальция, фосфора, паратгормона крови.

### Выводы

Мочекаменная болезнь и остеопороз являются не только медицинской, но и социальной проблемой. Имеются общие патогенетические механизмы развития МКБ и ОП, одним из которых является возникновение вторичного гиперпаратиреоза на фоне гипокальциемии и дефицита витамина D, приводящего к усилению костной резорбции и, как следствие, нарушениям структурно-функционального состояния костной ткани и МКБ. С учетом различной тактики ведения пациентов в зависимости от степени изменений минеральной плотности костной ткани, наличия риска и анамнеза переломов при сочетании с МКБ необходима междисциплинарная интеграция с целью безопасного и эффективного лечения коморбидной патологии. Назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) с целью коррекции вторичного гиперпаратиреоза в комплексном лечении ОП является эффективным методом лечения, в то же время сочетание ОП с МКБ требует дополнительной коррекции, направленной на ликвидацию конкрементов из мочевыводящей системы.

Страна: **Россия** Имя / ID М.Е.И. **О факторах риска**

**Анкета:**

1. Возраст (между 40 и 90 лет) или дата рождения  
 Возраст:  Год  Месяц  Число  
 Дата рождения:

2. Пол:  мужской  женский

3. Вес (кг):

4. Рост (см):

5. Предшествующие переломы:  нет  да

6. Перелом проксимального бедра у родителей:  нет  да

7. Курение (текущий статус):  нет  да

8. Прием глюкокортикоидов:  нет  да

9. Ревматоидный артрит:  нет  да

10. Вторичный остеопороз:  нет  да

11. Алкоголь 3 и более единиц в день:  нет  да

12. МПК шейки бедренной кости (в г/см<sup>2</sup>).  
 Выберите денситометр  
 показатель Т

**BMI 45.4**  
**The ten year probability of fracture (%)**  
**with BMD**

<b>Major osteoporotic</b>	<b>9.4</b>
<b>Hip fracture</b>	<b>1.0</b>

Рисунок 6. Результаты оценки риска переломов (согласно калькулятору FRAX) пациентки М.

## Список літератури

1. Мазуренко С.О. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остео дистрофий / С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, О.Г. Мазуренко // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 15-27.
2. Мартинюк Л.П. Особливості мінерального обміну та функції парашитоподібних залоз при хронічній хворобі нирок / Л.П. Мартинюк, Лар.П. Мартинюк, О.О. Ружицька // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2012. — № 2(6). — С. 72-79.
3. Милованова Л.Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–IV стадий / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.С. Козловская // Клиническая нефрология. — 2011. — № 1. — С. 58-68.
4. Поворознюк В.В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст / В.В. Поворознюк // Проблемы старения и долголетия. — 2008. — Т. 17, № 4. — С. 399-412.
5. Поворознюк В.В. Остеопороз — проблема XXI сторіччя / В.В. Поворознюк // Мистецтво лікування. — 2005. — № 10. — С. 37-40.
6. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному пе-

ріоді: Метод. рекомендації / В.М. Коваленко, В.В. Поворознюк [та ін.]. — Український Центр наукової інформації і патентно-ліцензійної роботи. — 2010. — 50 с.

7. Урологія: Навчальний посібник / С.М. Шамраєв, О.Г. Кривобок, Ю.О. Віненцов, С.Є. Золотухін. — Донецьк: Каштан, 2010. — 144 с.

8. Brown E.M. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion / E.M. Brown, C.J. Chen // Bone Miner. — 1989. — Vol. 5. — P. 249-267.

9. Johnell O. Mortality after osteoporotic fractures / O. Johnell, J. Kanis // Osteoporos. Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 38-42.

10. Parks J.H. Gender differences in seasonal variation of urine stone risk factors / J.H. Parks, R. Barsky, F.L. Coe // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 384-8.

11. Potts J.T. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / J.T. Potts [et al] // J. Bone Miner. Res. — 1991. — Vol. 1, № 6 (Suppl. 2). — P. 234-249.

Получено 28.05.13 ■

**Криштопа М.В.<sup>1</sup>, Нішкунмай О.І.<sup>2</sup>, Гонцов Ю.В.<sup>3</sup>, Некрасова Н.Б.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

<sup>2</sup>ДУ «Луганський державний медичний університет»

<sup>3</sup>Луганська обласна клінічна лікарня

<sup>4</sup>Луганська міська клінічна лікарня № 1

**Krishtopa M.V.<sup>1</sup>, Nishkumay O.I.<sup>2</sup>, Gontsov Yu.V.<sup>3</sup>, Nekrasova N.B.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky

<sup>2</sup>State Institution «Lugansk State Medical University»

<sup>3</sup>Lugansk Regional Clinical Hospital

<sup>4</sup>Lugansk City Clinical Hospital № 1, Lugansk, Ukraine

### Urolithiasis and Osteoporosis — the Two Faces of One Problem

**Summary.** Urolithiasis and osteoporosis are not only medical but also social problems. There are common pathogenetic mechanisms of these diseases, one of which is the occurrence of secondary hyperparathyroidism against hypocalcemia and vitamin D deficiency, leading to increased bone resorption and, consequently, violations of the structural and functional state of bone tissue, development of urolithiasis. The article gives clinical examples of various therapeutic approaches in patient depending on the degree of changes in bone mineral density, presence of risk and history of fractures in combination with urolithiasis.

**Key words:** urolithiasis, osteoporosis, hyperparathyroidism.

### Сечокам'яна хвороба та остеопороз — дві грані однієї проблеми

**Резюме.** Сечокам'яна хвороба та остеопороз є не лише медичною, а й соціальною проблемою. Існують загальні патогенетичні механізми розвитку цих захворювань, одним з яких є виникнення вторинного гіперпаратиреозу на тлі гіпокальціємії та дефіциту вітаміну D, що призводить до посилення кісткової резорбції та, як наслідок, порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, розвитку сечокам'яної хвороби. У статті наводяться клінічні приклади різної тактики лікування пацієнтів залежно від ступеня змін мінеральної щільності кісткової тканини, наявності ризику й анамнезу переломів при поєднанні з сечокам'яною хворобою.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, остеопороз, гіперпаратиреоз.