

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЕНДРОНАТА У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ФОСФАТНЫМ НЕФРОЛИТИАЗОМ

С.К. ЯРОВОЙ

Научно-исследовательский институт урологии, г. Москва



Несмотря на то что больных с рецидивирующим течением нефролитиаза сравнительно немного, актуальность этой работы достаточно высока, так как каждый такой больной представляет собой «головную боль» для всего урологического отделения или даже клиники. Камни нарушают уродинамику, вызывают боли, повторные обострения обструктивного пиелонефрита, что является показанием к их оперативному удалению. Однако рецидивирующий характер болезни, техническая сложность повторных вмешательств на мочевых путях рано или поздно ставят перед урологами вопрос о необходимости противорецидивной терапии.

Очевидно, что в первую очередь необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз, хотя больных первичным гиперпаратиреозом сравнительно мало — не более 1% от общего количества больных мочекаменной болезнью [1,6]. Больные с первичным гиперпаратиреозом при адекватном лечении вполне могут рассчитывать на улучшение состояния почек и неплохой прогноз, даже при 2 стадии ХПН и наличии специфического поражения костей, которое потенциально обратимо. Однако если первичный гиперпаратиреоз не распознан, то лечение нефролитиаза крайне малоэффективно, так как независимо от способа оперативного лечения камни немедленно рецидивируют. Сопутствующий хронический обструктивный пиелонефрит также непрерывно рецидивирует, приводя к быстро прогрессирующему нефросклерозу и ХПН.

В большинстве случаев нефролитиаза уровень паратгормона (ПТГ) нормален, что позволяет исключить гиперпаратиреоз. Таким больным устанавливается диагноз «мочекаменная болезнь». Иногда особо подчеркивается ее «злокачественное течение», хотя официально ни в урологии, ни в нефрологии такого определения нет. Отделом мочекаменной болезни НИИ урологии разработаны многочисленные рекомендации по медикаментозной терапии и диетическим ограничениям согласно химическому составу камней. В частности, при фосфатном нефролитиазе рекомендуется диета с пониженным содержанием фосфатов, кислые минеральные воды, клюквенный и брусничный морс, а также препараты, подкисляющие мочу, например, метионин. По общему мнению, признанному 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. В первую очередь это различные виды протея. Образующийся при этом аммиак соединяется с ионом водорода, образуя ион аммония, что приводит к смещению реакции мочи в щелочную сторону [6,8]. Однако эта теория никак не объясняет увеличение экскреции фосфата при фосфатном нефролитиазе.

С точки зрения нефрологии ситуация представляется несколько иной. Увеличенная экскреция фосфата

объясняется снижением его реабсорбции вследствие поражения почечных канальцев. А стойкая щелочная реакция мочи наряду с действием инфекции часто обусловлена нарушением транспорта ионов водорода. Дисфункция канальцев, при которой нарушается транспорт ионов водорода и, как следствие, процесс активного закисления мочи, есть проявление почечного канальцевого ацидоза. Этот синдром может быть как врожденным, так и приобретенным [2,3].

Полное отсутствие функции проксимального канальца проявляется канальцевым ацидозом, аминоацидурией, фосфатурией, полиурией, протеинурией тубулярного типа, глюкозурией. Это состояние характерно для синдрома Фанкони. Оно также может быть как врожденным, так и приобретенным. Очевидно, что при поражении проксимального канальца вследствие какого-либо заболевания или интоксикации совсем не обязательно, что выпадут все его функции полностью и одновременно. Чаще всего наблюдается снижение какой-либо одной или двух составляющих, в дальнейшем процесс может прогрессировать как в сторону усугубления имеющихся дефектов, так и в сторону присоединения новых. Клинически наиболее заметно именно поражение механизма реабсорбции фосфата, которое обычно сочетается с канальцевым ацидозом проксимального типа и различной выраженности полиурией. В крайнем своем проявлении (выделение большого количества мутно-белесой мочи) это состояние носит название фосфат-диабет. Потеря почками фосфата закономерно приводит к гипофосфатемии и выходу фосфата из костной ткани. Развивается почечная остеодистрофия. В детском возрасте такое поражение костей протекает по типу рахита и носит название гипофосфатемического рахита [2,3,9]. У взрослых наблюдаются прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани и, как следствие, боли в костях, деформации скелета, переломы. Прогрессирующий остеопороз часто не вызывает сколько-нибудь значительных жалоб, и первым его проявлением бывает перелом при незначительной нагрузке [2,3,5].

Стоит особо отметить, что у таких больных нормальный уровень паратгормона и довольно продолжительное время нет клинически значимого дефицита фильтрации, то есть хронической почечной недостаточности (ХПН).

Для более точной оценки состояния костной системы наряду с рентгенографией в настоящее время применяется остеоденситометрия. Это позволяет диагностировать остеодистрофию на ранней стадии (остеопения), а также количественно оценивать выраженность поражения. С интерпретацией результатов обследования имеются некоторые сложности, так как остеоденситометрия может ответить только на вопрос о наличии и выраженности снижения минеральной плотности кости. Причину же этого явления в большинстве случаев приходится определять умозрительно, анализируя анамнез, сопутствующие заболевания и все данные проведенных исследований. Однако су-

Таблица 1
Результаты обследования больных до начала терапии

Заболевание	Остеопороз	Остеопения	Норма
Число больных	6	11	3
Пол м/ж	3/3	4/7	3/0
Возраст, лет	42 ± 4	45 ± 6	43 ± 3
Т критерий	-3,0 ± 0,5	-1,8 ± 0,5	-0,5 ± 0,3
BMD, г/см ²	0,307 ± 0,034	0,394 ± 0,037	0,520 ± 0,024
Экскреция неорганического фосфата почками, ммоль/сут	51 ± 7	47 ± 6	46 ± 6
Неорганический фосфор крови, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Средняя скорость клубочковой фильтрации по пробе Реберга, мл/мин	65 ± 5	70 ± 7	67 ± 5
Средняя суточная протеинурия, гр/сут	227 ± 20	251 ± 31	238 ± 25
Средняя pH мочи	8,3 ± 0,1	8,1 ± 0,3	8,4 ± 0,1

Таблица 2
Результаты применения алендроната в зависимости от преобладающей фосфатурии

Суточная экскреция фосфата до начала терапии, ммоль/сут	36 – 45 N=15	45 – 67 N=5
Средняя суточная экскреция фосфата до начала терапии, ммоль/сут	40,1 ± 2,7	55,4 ± 6,2
Среднее снижение суточной экскреции фосфата после 7 недель терапии, ммоль/сут	7,2 ± 3,5	13,1 ± 3,6
Число больных, не ответивших на терапию	4	0

ществуют клинические ситуации, когда количественное измерение костной плотности существенно влияет на дальнейшие решения. В частности, даже незначительно выраженная остеопения у мужчины среднего возраста с рецидивирующим нефролитиазом является очень веским аргументом в пользу возможного гиперпаратиреоза или канальцевой дисфункции.

В настоящее время лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, нет. В то же время целесообразность медикаментозного воздействия в этой точке сомнительна, так как предполагается влиять на сильно пораженную, истощившую свои резервные возможности, практически разрушенную очень тонкую систему реабсорбции и активной секреции. С другой стороны, механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации, интактны, а значит, сохраняется принципиальная возможность эффективной патогенетической терапии почечной костной патологии. При наличии синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, а также при развитии остеодистрофии вследствие ХПН общепризнанными базовыми препаратами являются активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Их эффективность доказана в многочисленных исследованиях [1–3,10]. Однако при наличии нефролитиаза применение этих препаратов становится как минимум сомнительным. Считается, что витамин D, а тем более его активные метаболиты могут способствовать рецидивированию нефролитиаза, хотя это и не доказано. 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 «с осторожностью» [7]. У рассматриваемой категории больных даже в случае успеха патогенетической терапии мы реально можем рассчитывать лишь на некоторое урежение рецидивов нефролитиаза, на замедление прогрессирования остеодистрофии. Каждый рецидив нефролитиаза подразумевает возможность тяжелых осложнений в

виде гнойно-деструктивного пиелонефрита, бактериального шока, может потребовать нефрэктомии и т. д. И больной, пытаясь определить причину своего тяжелого состояния, может связать его с потенциально опасными метаболитами витамина D. При этом не исключены всевозможные претензии, жалобы и т. д. Ситуация с законностью этих назначений становится еще более непонятной, если учесть полное отсутствие официально принятого решения по поводу лечения почечной остеодистрофии в условиях нефролитиаза (даже без сопутствующей ХПН). Имеющиеся в настоящее время руководства по урологии, нефрологии, остеопорозу обходят стороной эту клиническую ситуацию. Поэтому здесь особенно важна безопасность проводимого лечения. Именно из соображений безопасности мы воздерживаемся от назначения витамина D и его активных метаболитов всем больным, имеющим хотя бы один подтвержденный эпизод мочекаменной болезни в анамнезе, независимо от причины, вызвавшей остеопороз.

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

В фундаментальной работе проф. Н. Fleisch, посвященной медицинскому применению бисфосфонатов, указывается теоретическая возможность их применения для профилактики рецидивов нефролитиаза с учетом их антирезорбтивного эффекта на кость. При этом, по мнению автора монографии, эффект прямого подавления кристаллообразования в растворе будет столь незначителен, что его нет нужды и учитывать [11].

Самый первый бисфосфонат, появившийся на российском рынке, — этидронат (ксидифон) фигурирует в рекомендациях ведущих урологических клиник для профилактики рецидива оксалатного нефролитиаза. Этот препарат требует ежедневного приема [6, 8]. Мы же чаще всего назначаем алендронат (фосамакс) в дозе 70 мг 1 раз в неделю. Очевидно, что такой режим приема психологически переносится больным существенно лучше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные проходили базовое обследование, общепринятое в урологии, — общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (обязательные показатели — калий, натрий, мочевины, креатинин), обзорная и экскреторная урография, УЗИ почек, некоторым больным выполнялись антеградная пиелоуретерография, изотопные методы исследования.

У всех больных, включенным в настоящую работу, при первом обследовании изучались «обменные нарушения». Это комплекс биохимических исследований крови и мочи, позволяющий сделать предположение о характере нефролитиаза, разработанный отделом мочекаменной болезни НИИ урологии. Он включает следующие показатели: мочевины крови, креатинин крови, калий крови, натрий крови, проба Реберга, кальций крови, суточная экскреция кальция, осмолярность крови, осмолярность мочи, мочевины крови, суточная экскреция мочевины, диурез, неорганический фосфор крови, суточная экскреция фосфата, pH мочи, удельный вес мочи. Нормы суточной экскреции солей рассчитаны на среднюю массу тела взрослого человека — 75 кг.

В дальнейшем мы использовали эти показатели выборочно. В частности, обязательно контролировались экскреция фосфата, уровень неорганического фосфора крови, pH мочи, диурез, удельный вес мочи.

При возможности мы выполняли спектральный анализ камня.

Особое внимание мы уделяли выполнению пробы Реберга (она входит в комплекс «обменные нарушения») и исследованию уровня паратгормона.

С целью определения объема поражения почечных функций мы также исследовали глюкозурию и суточную экскрецию белка (суточную протеинурию).

Для изучения состояния костной системы наряду с рентгенографией мы применяли остеоденситометрию пяточной кости на аппарате DXL Calscan фирмы Lund (Швеция). Это первый серийный аппарат, основанный на трехкомпонентной модели тканей. По мнению ряда ученых [4,12—16], определение минеральной плотности костной ткани пяточного бугра по диагностической значимости соизмеримо с результатами комбинированного исследования минеральной плотности тела позвонков и зоны Варда бедра.

Про оценку результатов лечения можно сказать следующее. Очевидной напрашивается мысль оценивать изменения костной плотности или частоту рецидивов камнеобразования. Однако антирезорбтивный эффект бисфосфонатов уже доказан [5, 7, 11], а для оценки частоты рецидивов камнеобразования требуется большой срок наблюдения, а главное, однородные группы больных. В реальности составить сколько-нибудь однородные группы больных с тяжелым рецидивирующим нефролитиазом не представляется возможным, так как во-первых, таких больных сравнительно немного, во-вторых, между больными всегда будут значимые различия по составу камней, наличию и выраженности ХПН, по возбудителям, вызывающим обострения хронического обструктивного пиелонефрита, по сопутствующим заболеваниям, а их у тяжелых нефрологических больных всегда достаточно. На наш взгляд, имеет смысл оценивать результат терапии по снижению экскреции фосфата. Этот эффект развивается существенно быстрее (максимум 3—4 недели), чем костные изменения, для оценки которых необходимо минимум 6 месяцев, мало зависит от сопутствующих заболеваний, характера мочевого инфекционного и т. д. [6]. Альтернативой же является полное отсутствие патогенетической терапии. Нельзя же признать адекватной попытку лечить канальцевую дисфункцию и дистрофию костей закислением мочи и диетическими ограничениями. А вот факт замедления рецидивирования нефролитиаза вследствие снижения экскреции основного компонента камня следует считать доказанным [6,8]. Именно на этом принципе основаны диетические рекомендации и схемы медикаментозной терапии, разработанные и научно обоснованные отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и другими ведущими урологическими клиниками.

Больные с рецидивирующим нефролитиазом поступают в урологическую клинику по двум основным причинам. Часть больных поступает в экстренном порядке с диагнозом «обострение хронического обструктивного пиелонефрита» или «почечная колика». Остальные поступают планово с целью оперативного лечения.

При обострении хронического обструктивного пиелонефрита в большинстве случаев экстренно выполнялось дренирование пораженной почки путем установки стента или с помощью чрезкожной пункционной нефростомии. В случае подозрения на гнойный процесс в почке выполнялось открытое оперативное вмешатель-

ство, направленное на иссечение и дренирование гнойных очагов, декапсуляцию и дренирование почки, при возможности в сочетании с удалением конкрементов. Нефрологическое обследование, направленное на выявление возможной компенсированной ХПН, канальцевой дисфункции, дистрофии костей, выполнялось после выведения больного из атаки пиелонефрита и стабилизации его состояния.

Плановым больным выполнялось комплексное урологическое исследование, дополненное уже описанными методиками, затем выполнялся тот или иной вид оперативного вмешательства.

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

Прием алендроната (фосамакса) начинался после постановки диагноза или после плановой операции в момент, когда становилось возможным пероральное назначение препаратов.

При клинически выраженной канальцевой дисфункции закономерен двухсторонний характер нефролитиаза. Очевидно, что оперативное лечение при этом будет как минимум двухэтапным. Обычно промежуток между этапами составляет около 7—8 недель (не менее 2 недель больной находится в стационаре после первой операции, затем его выписывают на 4 недели, при повторной госпитализации перед вторым этапом тоже проводится контрольное обследование, требующее нескольких дней). При обострении обструктивного пиелонефрита до плановой операции также проходит не менее 6—7 недель. Так что срок контрольного обследования самостоятельно определился необходимостью повторной нефрологической консультации больного перед очередным этапом оперативного лечения — в среднем 7 недель.

В анализ вошли 20 больных с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом, получавших лечение в нашей клинике за период с 1 января 2006 г. по 1 января 2008 г.

Из анализа исключены больные, имеющие выраженную ХПН (2-я стадия по Тарееву — СКФ 40 мл/мин и меньше), повышение уровня ПТГ (то есть гиперпаратиреоз), непереносимость бисфосфонатов.

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

При выполнении этой работы основной сложностью был подбор больных. Дело в том, что группа больных с рецидивирующим нефролитиазом крайне разнородна. Так как нашей целью было изучить состояние костной системы у таких больных и эффективность медикаментозного воздействия на нее, мы в первую очередь исключили другие состояния, при которых закономерно сочетанное поражение почек и костей. Это гиперпаратиреоз и выраженная ХПН. Почему «выраженная»? Потому, что найти достаточное количество больных с многолетним анамнезом нефролитиаза и всегда сопровождающим его хроническим калькулезным пиелонефритом и вообще без ХПН (то есть с нормальной СКФ) очень затруднительно. Для того чтобы исследование было показательным и более однозначным, мы ограничились только фосфатными камнями. Этот выбор неслучаен. С одной стороны, ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что повышенная потеря фосфата почками по большей части восполняется за счет выхода его из костного депо. С другой стороны, экскреция фосфата достаточно лег-

ко оценивается лабораторными методами, при этом не требуются какое-либо эксклюзивное оборудование или дорогостоящие расходные материалы.

И, несмотря на такие ограничения, проблемы с подбором больных оказались очень значительными. Для примера приведем двух больных: один с крайне злокачественным течением мочекаменной болезни, другой с многолетним анамнезом интерстициального нефрита и впервые выявленным нетяжелым фосфатным нефролитиазом. Формально они отвечают критериям включения в исследование, однако разница между ними очевидна. Поэтому, не претендуя на однородность, мы отобрали 20 человек, отвечающих критериям включения, с минимальным количеством сопутствующих заболеваний и с минимальным дефицитом фильтрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические факторы риска

Мы выполнили ретроспективный анализ эффективности алендроната (фосамакса) при лечении больных с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом. В анализ включены 20 больных с этим диагнозом, проходивших лечение в нашей клинике в 2006—2007 гг. Возраст больных колебался в широких пределах — от 35 до 62 лет. Врожденные варианты канальцевых дисфункций, гипофосфатемический рахит и другие характерные для детского возраста патологические состояния остались за пределами наших интересов. Так что все больные имели приобретенные поражения канальцев.

При обследовании у всех 100% больных выявлены двухсторонние рентгенопозитивные камни. У 17 (85%) больных фосфатный характер нефролитиаза был подтвержден спектральным анализом ранее удаленных или отошедших конкрементов. При этом выявлялись: фосфат кальция (витлокит) — 3 (17,6%), сложная соль, состоящая из фосфата кальция и хлорида — фторида кальция (апатит) — 4 (23,5%), основной фосфат кальция (гидроксиапатит) — 5 (29,4%), гидрофосфат кальция-дигидрат (брушит) — 2 (11,8%), фосфат магния аммония гексагидрат (струвит) — 2 (11,8%), фосфат магния аммония моногидрат — 1 (5,9%). Химические свойства указанных солей свидетельствуют о склонности к кристаллизации и переходу из раствора в твердую фазу исключительно в щелочной среде. Кристаллизация этих химических соединений в нейтральной или слабокислой среде также возможна, но для этого требуется значительное повышение концентрации раствора. Это подтверждается данными pH-метрии мочи. У всех 100% больных выявлена в различной степени щелочная реакция мочи — 7,7—9,0.

Экскреция неорганических фосфатов у всех больных в различной степени повышена и колебалась в пределах 36—67 ммоль/сут. У всех больных наблюдалась полиурия 2300—4700 мл. Удельный вес мочи колебался от 1005 до 1014.

Повышение суточной экскреции белка (норма 50 мг/сут.) наблюдалось у большинства больных — 15 (75%). Однако суточная протеинурия была сравнительно небольшая — 100—450 мг/сут., что, по всей видимости, связано со снижением реабсорбции белка канальцевым эпителием.

Почечная глюкозурия наблюдалась у одной больной с многолетним анамнезом хронического калькулезного пиелонефрита.

Уровни креатинина, мочевины были в пределах нормы у всех больных.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по пробе Реберга, у 8 (40%) больных была в пределах

нормы (80—120 мл/мин). У 12 больных (60%) отмечено снижение СКФ, соответствующее 1 (компенсированной) стадии ХПН (40—80 мл/мин).

С целью оценки минеральной плотности костной ткани всем вошедшим в исследование больным выполнялась остеоденситометрия. Наличие остеопении или остеопороза у больных, имеющих ярко выраженные признаки дисфункции проксимального канальца — гиперфосфатурию и фосфатный нефролитиаз, стойкую щелочную реакцию мочи, полиурию, иногда и почечную глюкозурию, мы расценивали как проявление ренальной остеодистрофии. У 6 (30%) больных отмечены признаки остеопороза (менее -2,5 по Т-критерию). У 11 (55%) больных минеральная плотность кости была ниже -1,0, но выше -2,5, что соответствует критериям остеопении. У остальных 3 (15%) больных Т-критерий был выше -1,0, что формально соответствует норме.

По результатам остеоденситометрии всех больных мы разделили на 3 группы (табл. 1).

Средний возраст больных во всех группах был примерно одинаков, без достоверных различий.

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

Уровень неорганического фосфата крови у всех больных не превышал норму (1,5 ммоль/л) без достоверных различий между группами.

Средняя скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по пробе Реберга, была снижена во всех группах больных. Степень снижения соответствовала 1 (компенсированной) стадии ХПН по Тарееву. Достоверных различий между группами выявлено не было.

Средняя суточная протеинурия во всех группах больных была выше нормы (50 мг/сут.), однако также без достоверных различий между группами.

Средняя реакция мочи во всех группах больных была резко щелочной и достоверно не различалась между группами.

Таким образом, сколько-нибудь выраженную закономерность между объемом поражения костей и состоянием почечных функций на данном этапе мы выявить не смогли.

Мы назначали препарат в дозировке 70 мг утром за 30 минут до завтрака 1 раз в неделю длительно. Терапия переносилась хорошо. Побочных действий не наблюдалось.

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 степени фосфатурии (табл. 2). В одну группу вошли больные с крайне выраженной предрасполагающей фосфатурией — более 45 ммоль/сут. — всего 5 человек. У оставшихся 15 больных фосфатурия была менее выражена — 35,5—45 ммоль/сут. Средняя суточная экскреция фосфата соответственно составила $55,4 \pm 6,2$ и $40,1 \pm 2,7$ ммоль/сут.

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 7 недель по степени снижения экскреции фосфата. Снижение экскреции фосфата в различной степени мы наблюдали у 16 (80%) больных. Полное отсутствие эффекта от фосамакса в отношении экскреции фосфата отмечалось только у 4 (20%) больных со сравнительно невысокой фосфатурией.

Среднее снижение суточной экскреции фосфатов в группе больных с тяжелой фосфатурией ($13,1 \pm 3,6$ ммоль/сут.) достоверно выше по сравнению с группой больных, у которых фосфатурия выражена слабее ($7,2 \pm 3,5$ ммоль/сут.). Кроме того, в обеих группах мы выявили достоверное снижение суточной экскреции фосфата по сравнению с предшествующим уровнем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Начав выполнять денситометрические исследования у больных с рецидивирующим нефролитиазом, в данном случае фосфатным, мы быстро пришли к выводу, что очень большой процент таких больных имеет различную степень поражения костей (85%). Это совершенно не укладывается в клинику мочекаменной болезни. С другой стороны, мы не смогли выявить закономерность между уровнем фосфатурии, то есть выраженностью канальцевой дисфункции и выраженностью поражения костей. Возможно, это связано с неоднородностью группы исследования. Очевидно, что степень выраженности остеопороза зависит не только от тяжести, но и от длительности болезни.

Дисфункция проксимального канальца у исследуемых больных также подтверждается грубым нарушением реабсорбции воды с развитием стойкой полиурии у всех больных (100%), небольшой протеинурией у 75% больных, которая, вероятно, тоже связана со снижением реабсорбции белка, а также единичным наблюдением почечной глюкозурии на фоне фосфатного нефролитиаза. Почечный канальцевый ацидоз подтверждается стойкой щелочной реакцией мочи.

Дисфункция проксимального канальца, на наш взгляд, обусловлена длительно текущим пиелонефритом. Интересным кажется тот факт, что при рецидивирующем нефролитиазе и хроническом калькулезном пиелонефрите дисфункция проксимального канальца наблюдается существенно чаще, чем дистального, хотя пиелонефрит поражает почку «снизу вверх» — лоханку в первую, а клубочки в последнюю очередь. Полному системному обмену фильтрованного натрия на калий, приобретенную нечувствительность дистального канальца к альдостерону со склонностью к гипотонии и гиперкалиемии мы наблюдали всего в 2 (не включенных в анализ) случаях.

Применение алендроната привело к снижению фосфатурии у 80% больных, что является статистически значимым. Из полученных данных следует вывод о принципиальной возможности использования алендроната при фосфатном нефролитиазе. Конечно же, для достоверного вывода требуется рандомизированное исследование, однако проведенный анализ свидетельствует о том, что затраченные на исследования усилия будут бесполезны.

Обратим внимание на выявленную статистически достоверную тенденцию — чем выраженнее фосфатурия, тем выраженнее эффект от алендроната. Иногда больные сами отмечают эффект от терапии в виде просветления мочи, уменьшения ее мутности и т. д. Но такое наблюдение возможно только в ситуации, когда фосфатурия настолько значительна, что вызывает изменение цвета мочи и утрату ее прозрачности. Стоит также отметить, что отсутствие эффективности от терапии в основном наблюдалось при сравнительно небольшом повышении суточной экскреции фосфата. По всей видимости, именно в этих случаях имел место механизм, подробно описанный в урологических руководствах [6, 8], когда щелочная реакция мочи связана с

деятельностью микроорганизмов, а фосфат переходит в твердую фазу вследствие повышения pH раствора.

На основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

1. Больным с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом даже при отсутствии ХПН в связи с высокой вероятностью ренальной остеодистрофии показано проведение остеоденситометрии.
2. С целью лечения ренальной остеодистрофии и снижения фосфатурии у больных с фосфатным нефролитиазом возможно применение алендроната (требуются дальнейшие исследования).
3. На наш взгляд, уже на данном этапе можно однозначно рекомендовать терапию алендронатом при очень выраженной фосфатурии в сочетании с нефролитиазом.

Автор выражает благодарность директору НИИ урологии профессору Олегу Ивановичу Аполихину и заместителю директора НИИ урологии по научной работе Андрею Владимировичу Сивкову за помощь и поддержку в проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я.. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. М., 1999.
2. Нефрология. Под редакцией Е.М. Шиловой. М., ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой. М., Медицина, 2000.
4. Родионова С.С., Морозов А.К. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. — 2005. — №1. — С41—45.
5. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л.И. Беневоленской. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003.
6. Руководство по урологии. Под редакцией Н.А. Лопаткина. М., Медицина, 1998.
7. Справочник лекарственных средств формулярного комитета. Под редакцией П.А. Воробьева. М., Ньюдиамед, 2006.
8. Тиктинский О.Л., Александров В.П.. Мочекаменная болезнь. СПб, Питер, 2000.
9. Шулуто Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб, Ренкор, 2002.
10. 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.
11. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. London, The Parthenon Publishing Group, 1997.
12. Hakulien M., Saarakkala S., Toyra J., Kroger H., Jurvelin J.S. Dual energy X-ray & laser measurement of calcaneal bone mineral density. // Physics in Medicine and Biology. — 2003. — Vol. 48. — pp 1741—1752.
13. Kullenberg R. A new accurate technology for the determination of bone mineral areal density- Dual X-ray & Laser (DXL). // Proceed. Fifth Symposium on Clinical Advances in Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, USA, Hawaii, 2002.
14. Kullenberg R., Faich J. The prevalence of osteoporosis using bone mineral measurements at the Calcaneus by Dual X-ray & Laser (DXL). // Osteoporosis Int. — 2003. — Vol. 14. — pp 823—827.
15. Martini G., Valenti R., Giovani S., Gennari L., Salvadori S., Galli B., Nuti R. Assessment of Bone Mineral density of the Calcaneus in healthy and Osteoporotic Women by a new DXA device. // J. Bone Miner. Res. — 2002. — Vol. 17, suppl. 1, S280.
16. Waern E., Johnell O., Jutberger H., Karlsson J., Nyman C., Mellstrom. Patients with forearm fracture should be diagnosed for osteoporosis. J. Bone Miner. Res. - 2002. - Vol. 16, suppl. 1, S515.