

# Метаболические поражения костного скелета на фоне нефролитиаза

## Metabolic bone lesions in the background of nephrolithiasis

Yarovoy S.K., Maksudov R.R., Aleksandrov N.S.

Urolithiasis takes one of the first places in the structure of urological diseases. Kidney and urinary tract stones are detected in 30-45% of patients admitted to urological hospitals.

Significant aspects are direct correlation between the stone chemical structure and increased excretion of any salt, as well as the pH of urine, from which the solubility of the salts is strongly dependent. These patterns are at the basis metaphylcatic measures.

Despite the obvious relevance and social importance of the subject the problem of metabolic osteopathy in the background of recurrent nephrolithiasis is covered in contemporary publications insufficiently. Most of the information on this subject is contained in reference and educational publications, original articles are very few.

Domestic and foreign guidelines, the original papers reflect the pathophysiology of disorders of mineral metabolism in kidney diseases, the causes and manifestations of Fanconi syndrome, in which there is tubular acidosis, aminoaciduria, phosphaturia, polyuria, proteinuria, tubular type, glucosuria. These violations of tubular function may be either congenital or acquired.

The possibility of formation of phosphate stones, renal osteodystrophy development against the backdrop of the proximal tubule dysfunction (in high phosphaturia renal calculi is natural, as far as a progressive decrease in bone mineral density, leading to bone pain, skeletal deformities, fractures).

Schemes of treatment of Fanconi syndrome, phosphate diabetes, renal osteodystrophy are presented. We also present experimental data on the impact of drugs on bone mineral density in patients with recurrent nephrolithiasis.

С.К. Яровой, Р.Р. Максудов, Н.С. Александров

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

**М**очекаменная болезнь занимает одно из первых мест в структуре урологической заболеваемости. По данным различных авторов конкременты выявляются у 30-45% пациентов, госпитализированных в стационары урологического профиля [1, 2].

Несмотря на отсутствие в настоящее время единой общепринятой теории образования почечных камней, бесспорной остается прямая корреляция между составом конкрементов и повышенной экскрецией какой-либо соли. Другим значимым аспектом является реакция мочи, от которой сильно зависит растворимость солей. Эти закономерности лежат в основе метафизических мероприятий.

Уровень экскреции солей, а также реакция мочи напрямую зависят от функционального состояния почечных канальцев. При дисфункции канальцев, характеризующейся нарушением транспорта ионов водорода и, как следствие, процессом активного закисления мочи, принято говорить о почечном канальцевом ацидозе.

Клинически наиболее ярко проявляется полное отсутствие функции проксимальных канальцев, что носит название «синдром Фанкони». У пациентов наблюдается канальцевый ацидоз, аминоацидурия, фосфатурия, полиурия, протеинурия тубулярного типа, глюкозу-

рия. Упомянутые нарушения канальцевых функций могут быть как врожденными, так и приобретенными.

У взрослых пациентов на фоне высокой фосфатурии закономерным является наличие камней почек, а также прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани, приводящее к боли в костях, деформации скелета, переломам [3, 4]. Вышеуказанные явления могут способствовать инвалидизации больного еще до развития почечной недостаточности.

Несмотря на очевидную актуальность и социальную значимость, в современной литературе проблема метаболических остеопатий на фоне рецидивирующего нефролитиаза освещена недостаточно. Основная часть информации по данному вопросу содержится в справочных и учебных изданиях, количество оригинальных статей ограничено.

## ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В руководстве «Нефрология» под редакцией И.Е. Тареевой (2000) подробно рассмотрена патофизиология нарушения минерального обмена при поражении почек, причины и проявления синдрома Фанкони [5]. Отмечена возможность формирования фосфатных камней, развития ренальной остеодистрофии на фоне дисфункции проксимального канальца. Для лечения

синдрома Фанкони, фосфат-диабета, гипофосфатемического рахита, а также ренальной остеодистрофии, независимо от ее причины, предлагается использовать активные метаболиты витамина D.

В справочнике «Рациональная фармакотерапия в нефрологии» (2006) отмечается возможность развития гиперкальциурии вследствие канальцевого ацидоза дистального типа [6]. Образование фосфатных камней связывается исключительно с деятельностью микроорганизмов, гиперпаратиреозом и «резко щелочной реакцией мочи», причина которой не обсуждается. Для метафилактики фосфатного нефролитиаза рекомендованы антибактериальные препараты (фторхинолоны). Для нормализации уровня pH предполагается использование бензойной или борной кислоты, метионина, фосфата натрия, хлорида аммония, экстракта марены красильной. При гиперкальциурии наряду с вышеуказанными препаратами, упоминаются гидрохлортиазид 25-50 мг/сут., оксид магния, метилтиониния хлорид (метиленовый синий).

Для замедления рецидивов камнеобразования при первичном алкалозе, кроме оксида магния и пиридоксина (витамин B<sub>6</sub>) рекомендуется этидроновая кислота курсами по 10-12 суток в месяц.

В разделе канальцевых дисфункций коротко рассматривается возможность развития приобретенного синдрома Фанкони у взрослых и вторичное поражение костной системы. В качестве базового препарата рекомендуется кальцитриол (активный метаболит витамина D) в сочетании с хлоридом или глюконатом кальция [7].

В издании «Урология. Национальное руководство» (2009) отмечена возможность влияния тубулопатий на формирование почечных конкрементов, состоящих из оксалата кальция [8]. При этом раздел фармакотерапии нефроли-

тиаза представлен в ограниченном объеме. Основное отличие по сравнению с другими отечественными руководствами состоит в упоминании бисфосфонатов для лечения гиперкальциурии (без указания конкретных препаратов и дозировок). Применение бисфосфонатов предполагается только у больных, «которые имеют непереносимость к тиазидным диуретикам».

В Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (2009) для лечения ренальной остеодистрофии на фоне болезни де Тони-Дебре-Фанкони (тотальное выпадение функций проксимального канальца) рекомендуется применение активных метаболитов витамина D; при фосфатном нефролитиазе – этидроната, метионина, гипотиазида [9].

Диссертационная работа В.С. Саенко (2007) на тему «Метафилактика мочекаменной болезни» имеет выраженную хирургическую направленность, однако автор останавливается и на фармакотерапии. В частности, при кальций-оксалатном нефролитиазе для ингибирования гиперкальциурии рекомендуется назначение наряду с тиазидными диуретиками, оксидом магния и фосфатом натрия, «препаратов группы аминокислот бисфосфонатов» (без уточнения), кальцитонина, и даже паратиреоидэктомия [10].

В настоящее время в урологическом сообществе все еще сохраняется стойкое убеждение, что, выполняя паратиреоидэктомию, можно решить проблему рецидивирования почечных конкрементов. В действительности паратиреоидэктомия эффективна только в случае первичного гиперпаратиреоза и вторичного нефролитиаза. При этом необходимо не только доказать факт гиперпаратиреоза путем оценки гормонального профиля, но и выполнить топическую диагностику – скинтиграфию паращитовидных же-

лез, так как нередко отмечается атипичное расположение гормонально активных опухолей паращитовидных желез.

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По мнению авторов Рекомендаций Европейской ассоциации урологов (2008), конкременты, состоящие из фосфата магния-аммония, а также из карбонат-апатита образуются исключительно вследствие деятельности микроорганизмов, продуцирующих фермент уреазу. Поэтому рекомендуется антибактериальная терапия и ингибиторы уреазы. Кроме того, с целью закисления мочи предполагается применять метионин и хлорид аммония. По сути – это нефрологическая проба с длительной нагрузкой хлоридом аммония. В ряде публикаций она описывается как проба Элкинтона [11]. Только проводить ее предполагается не с диагностической целью, а с лечебной. Хлорид аммония эффективен только в том случае, когда у больного полностью интактна система транспорта ионов водорода в проксимальном канальце. Даже если нет клинически значимого канальцевого ацидоза проксимального типа, а есть незначительное, компенсированное нарушение транспорта ионов водорода, то идея с хлоридом аммония полностью лишена смысла. Создается впечатление, что авторы Рекомендаций не рассматривают приобретенные канальцевые дисфункции как этиологический фактор нефролитиаза.

По мнению нефрологической клиники университета Сан-Паулу (Бразилия) для метафилактики конкрементов, состоящих из фосфата или оксалата кальция, показаны низкие дозы тиазидных диуретиков и индапамида, снижающих экскрецию кальция – не более 25 мг/сут. в пересчете на гидрохлортиазид [12].

Специалисты ведущих нефрологических клиник Испании для

лечения почечной остеодистрофии рекомендуют применять витамин D и его активные метаболиты, фосфат-биндеры и кальцимитетики – препараты, действующие на рецепторы к витамину D [13,14].

По мнению ряда зарубежных экспертов при решении вопроса о метафилактике нефролитиаза необходимо учитывать не только состояние почек, химический состав конкрементов и т.д., но и состояние костной системы [15-19]. Однако конкретные рекомендации по метафилактике нефролитиаза в условиях поражения костной системы или лечению самих костных изменений в приведенных работах отсутствуют.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Проведен анализ зарубежных оригинальных исследований, посвященных изучаемой проблеме. Отечественные публикации не найдены.

В 2002 г. опубликовано сообщение о положительном влиянии цитрата калия на минеральную плотность костной ткани у больных с рецидивирующим оксалатным нефролитиазом. Отмечено достоверное увеличение костной плотности в среднем на 3,1% при приеме цитрата калия на протяжении 44 мес. Однако, суточная кальциурия у больных осталась на прежнем уровне [20]. В реальной клинической практике цитрат назначается исключительно с целью защелачивания мочи. Это классическая схема при уратном нефролитиазе, который достоверно ассоциируется с кислой реакцией мочи. При помощи цитрата калия иногда удается добиться не только предупреждения рецидивирования нефролитиаза, но и растворения уже имеющихся уратных камней. При оксалатном нефролитиазе цитрат менее эффективен, так как нет четкой связи с рН мочи, а экскреция кальция, как заметили авторы, от цитрата не за-

висит. Кроме того, на наш взгляд для достижения костного эффекта препарата требуется неприемлемо длительный курс терапии.

Согласно R. Caudarella et al. (2003) у больных с идиопатическими кальциевыми камнями остеопения встречается в 54%, остеопороз – в 14% наблюдений. Отсутствует связь между гиперкальциурией и снижением минеральной плотности костной ткани. По мнению авторов, в развитии поражения костной системы некоторую роль играют «индивидуальные антропометрические особенности организма» и диетические предпочтения, хотя механизм снижения костной плотности при нефролитиазе до сих пор остается предметом научной дискуссии [21].

Интересное экспериментальное исследование выполнено в 2004 г. в урологической клинике университета Нагоя (Япония). Изучалось влияние бисфосфанатов (алендроната и инкадроната) на особую культуру клеток почки собаки – MDCK (Madin-Darby canine kidney), способную *in vitro* образовывать микролиты фосфата кальция, то есть на экспериментальную модель фосфатного нефролитиаза. В результате удалось доказать, что алендронат, в отличие от фармакологически сходного с ним инкадроната, способен ингибировать образование кристаллов фосфата кальция в культуре почечной ткани [22].

В 2007 г. опубликованы результаты фундаментального исследования костного метаболизма у больных рецидивирующим нефролитиазом и полиморфизмом рецепторов к витамину D. Исследование «случай-контроль» включало 72 пациента с гиперкальциурией или кальциевым нефролитиазом. Были сделаны следующие выводы. Кальциевый нефролитиаз сам по себе приводит к клинически значимому снижению минеральной плотности костной ткани, более выраженному в шейке бедра. Независимо от наличия

или отсутствия гиперкальциурии, у больных данной формой нефролитиаза отмечается достоверно более высокий уровень 1,25 (ОН)-VitD и достоверно более низкий уровень паратиреоидного гормона по сравнению с лицами, не имеющими ни мочекаменной болезни, ни гиперкальциурии. Корреляция между полиморфизмом рецепторов к витамину D и развитием кальциевого нефролитиаза не обнаружена [23].

В урологическом отделении Научно-исследовательского медицинского центра Стамбула (Турция) в 2007 г. изучено состояние костной ткани у больных кальциевым нефролитиазом. При этом исключались больные, имеющие гиперкальциурию. Снижение минеральной плотности отмечено у 76,6% больных, страдающих кальциевым нефролитиазом, в то время как в контрольной группе снижение минеральной плотности отмечено только у 20,0% больных. Все выявленные случаи остеопороза наблюдались исключительно у больных кальциевым нефролитиазом. Оценка результатов исследования затруднена, так как авторы нечетко отразили форму нефролитиаза по минералогической классификации. Камней, состоящих из чистого кальция, не бывает, но есть ситуации, когда в состав конкремента входит ион кальция. Исходя из общеизвестных данных о частоте встречаемости различных видов камней, можно предположить, что имелись в виду камни из оксалата кальция. Тем более, что у 8,6% больных, включенных в исследование, была повышена суточная оксалурия, при этом гиперфосфатурия не была выявлена ни в одном наблюдении [24].

В клинике урологии и нефрологии университета Нагоя (Япония) проведено изучение влияния лечебной физкультуры и бисфосфонатов на повышенный риск камнеобразования у больных, длительно соблюдающих постельный режим (2003).

В настоящее время считается доказанным факт снижения минеральной плотности костной ткани и увеличения риска образования почечных конкрементов у подобных больных. В результате исследований установлено, что камни у таких больных в основном состоят из оксалата или фосфата кальция. Фармакотерапия осуществлялась с помощью памидроната – бисфосфоната, изначально применявшегося в онкологии для лечения больных с костными метастазами. По данным авторов лечебная физкультура и фармакотерапия как вместе, так и по отдельности снижали прогрессирование остеопороза, а также уменьшали риск камнеобразования [25].

Представляют интерес результаты двух генетических исследований (2002, 2008), свидетельствующих, что нарушение реабсорбции фосфата в почечных канальцах, приводящее к нефролитиазу и остеопорозу, может носить характер наследственной болезни. Указанная канальцевая дисфункция часто определяется мутацией гена *NPT2a*, ответственного за синтез переносчика фосфата натрия в почечных канальцах [26, 27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема поражения костной системы у больных рецидивирующим нефролитиазом представляется сложной и недостаточно изученной. Но данная проблема бесспорно актуальна, так как результаты про-

веденных исследований, свидетельствуют о значительной частоте сочетания нефролитиаза и различной выраженности костной патологии.

Лекарственные препараты, эффективно воздействующие на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, в настоящее время не разработаны. С другой стороны, механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации интактны, что подразумевает принципиальную возможность эффективной патогенетической терапии почечной остеодистрофии, а также метафилактики нефролитиаза. Это обуславливает целесообразность дальнейших научных исследований в этой области. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метаболические поражения костного скелета, лечение медикаментозное.

**Keywords:** *nephrolithiasis, metabolic bone disorders, drug treatment.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по урологии / Под редакцией Н.А. Лопаткина. М.: Медицина. 1998.
2. Урология / Под редакцией Ю.Г. Аляева. МИА. 2005.
3. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 379 с.
4. Руководство по остеопорозу / Под редакцией Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532 с.
5. Нефрология. Руководство для врачей / Под редакцией И.Е. Тареевой. М.: Медицина. 2000. 688 с.
6. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. / Под редакцией Мухина Н.А., Козловской Л.В., Шилова Е.М. М.: Литтерра, 2006. 895 с.
7. Рациональная фармакотерапия в урологии / Под редакцией Лопаткина Н.А., Перепановой Т.С. М.: Литтерра. 2006. 819 с.
8. Урология. Национальное руководство / Под редакцией Н.А. Лопаткина. ГЭОТРАП-Медиа. 2009.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X, 2009 год / Под редакцией Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. М. ЗАО РИЦ «Человек и лекарство». 2009. 890 с.
10. Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. Авт. дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2007.
11. Tiselius H.G., Alken P., Buck C., Gallucci M., Knoll T., Sarica K., Türk Chr / Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 2008. P. 144-149.
12. Heilberg I.P., Schor N. Renal Stone Disease: Causes, Evaluation and Medical Treatment // *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 50. №4. P. 823-831.
13. Bover J., Farré N., Andrés E., Canal C., Olaya M.T., Alonso M., Quílez B., Ballarín J. Update on the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder // *J Ren Care.* 2009. Vol. 35. №1. P. 19-27.
14. Lorenzo Sellares V., Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis) // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28. № 3. P. 67-68.
15. Jacobellis U. Metaphylaxis of Nephrolithiasis // *Urol Int.* 2007. Vol. 79. № 1. P. 51-55.
16. Ferrandino M.N., Monga M., Preminger G.M. Adjuvant therapy after surgical stone management // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009. Vol. 16. № 1. P. 52-59.
17. Pasch A. Metaphylaxis of recurrent renal calcium stones // *Ther Umsch.* 2007. Vol. 64. № 5. P. 253-258.
18. Siener R., Hesse A. Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations // *Urologe A.* 2006. Vol. 45. № 11. P. 1392, 1394-1398.
19. Long L.O., Park S. Update on nephrolithiasis management // *Minerva Urol Nefrol.* 2007. Vol. 59. № 3. P. 317-325.
20. Pak C.Y., Peterson R.D., Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis // *J Urol.* 2002. Vol. 168. № 1. P. 31-34.
21. Caudarella R., Vescini F., Buffa A., Sinicropi G., Rizzoli E., La Manna G., Stefani S. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors // *J Nephrol.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 260-266.
22. 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. Vol. 32. № 3. P. 223-228.
23. Moyano M.J., Gómez de Tejada M.J., García Lozano R., Moruno R., Ortega R., Martí V., Sánchez Palencia R., Miranda M.J., Palma A., Pérez Cano R. Changes in bone mineral metabolism in patients with recurrent urolithiasis and vitamin D receptor gene polymorphisms. Preliminary results // *Nephrologia.* 2007. Vol. 27. № 6. P. 694-703.
24. Tugcu V., Ozbek E., Aras B., Ozbay B., Islim F., Tasci A.I. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease // *Urol Res.* 2007. Vol. 35. № 1. P. 29-34.
25. Okada A., Ohshima H., Itoh Y., Yasui T., Tozawa K., Kohri K. Risk of renal stone formation induced by long-term bed rest could be decreased by premedication with bisphosphonate and increased by resistive exercise // *Int J Urol.* 2008. Vol. 15. № 7. P. 630-635.
26. Prie D., Huart V., Bakouh N., Planelles G., Dellis O., Gerard B., Hulin Ph., Benque-Blanchet F., Silve C., Grandchamp B., Friedlander G. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the TYPE 2a sodium-phosphate cotransporter // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347. № 13.
27. Levi M., Bruesegem S. Renal Phosphate-Transporter Regulatory Proteins and Nephrolithiasis // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. № 11. P. 132-139. P. 983-991.