

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

**ТАКТИКА ЛЕЧЕННЯ ПАЦІЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ І МОЧЕКАМЕННОЮ БОЛЕЗНЮ ПРИ НАЛИЧІИ ВТОРИЧНОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗА**

**Нишкумай О.И.**

*ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Украина*

**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 Д, приводящий к усилению костной резорбции и, как следствие, нарушениям структурно-функционального состояния костной ткани и развитию мочекаменной болезни. В статье приводятся клинический пример тактики лечения пациентов с остеопорозом при сочетании с мочекаменной болезнью.

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

**Введение.** По данным экспертов ВОЗ, остеопороз (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, 6]. 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 играет употребление достаточного количества кальцийсодержащих продуктов в суточной рациионе, а также применение препаратов кальция, витамина Д. Однако, фактически профилактическое лечение получает менее 30% нуждающихся в нем [4, 9]. Одной из причин, лежащей в основе такого отношения к проблеме профилактики не только 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, при 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 сформировался, вероятность образования второго конкремента 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 Д в крови. Вследствие гипокальциемии или дефицита витамина Д 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. Возрастное повышение концентрации кальция в сыворотке наблюдается уже через 30-60 минут после усиления секреции ПТГ. При постоянно повышенном уровне ПТГ (при гиперпаратиреозе) резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, что приводит к нарушению минеральной плотности костной ткани [8]. Предпола-

гают, 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 Д. 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-Д-связывающим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Витамин-Д-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 эргокаль-

циферол 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 Д. Образовавшийся в печени  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в комплексе с витамин-Д-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 образуются гормонально-активная форма витамина Д-  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (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 остеопороз [1].

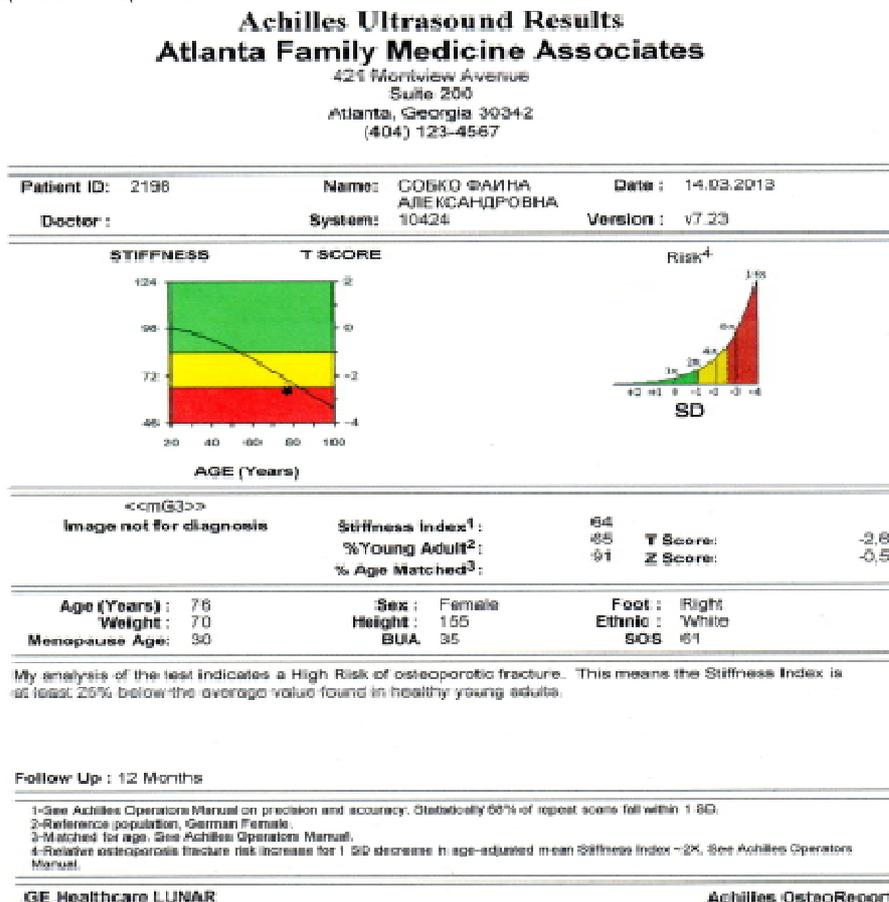
С другой стороны, состояния, приводящие к возникновению хронической болезни почек, в том числе, МКБ, приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации, что снижает процессы конвертации витамина Д в активную форму – Д-гормон, активизируя продукцию ПТГ, который в свою очередь, приводит к ускорению резорбции 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.

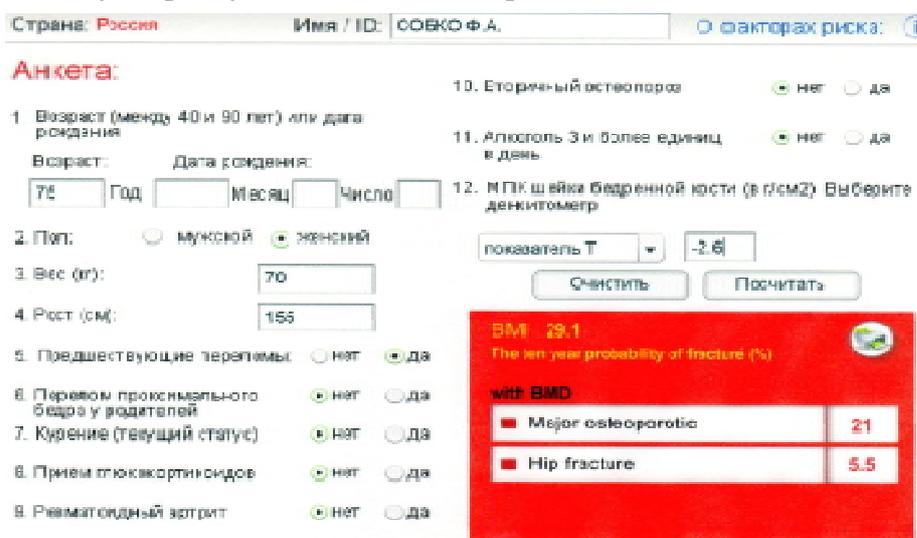
Однако, тактика ведения пациентов уже с наличием МКБ и нарушений ми-

неральной плотности костной ткани различная и зависит от факторов риска ОП, степени изменений микроархитектоники костной ткани, риска возникновения переломов (согласно калькулятору FRAX), анамнеза переломов. Приводим клинический пример с рекомендациями по тактике ведения пациента.

**Клинический случай.** Пациентка С., 76 лет., МП 30 лет (хирургическая). Жалобы: боли в грудном, поясничном отделах позвоночника постоянного характера. Анамнез: МКБ. (Камень левого мочеточника в в/3, нарушающий отток мочи. 17.07.1981г. - уретеролитотомия слева.



**Рис. 1** Протокол ультразвуковой денситометрии пациентки С



**Рис. 2** Результаты оценки риска переломов (согласно калькулятора FRAX) пациентки С

Удален камень - оксалат 1,0x0,7 см), компрессионный перелом L2,L3 низко-

энергетического характера. Биохимические исследования: ион.кальций - 1,2

ммоль/л, фосфор — 0,95 ммоль/л, паратгормон — 77,2 пмоль/л., креатинин крові 88 ммоль/л, СКФ- 55 мл/мин. Ультразвукова денситометрія. Т-індекс= -2,6 SD (рисунок 1). Висновок: відхилення індексу щільності кісткової тканини відповідає остеопорозу. Оцінка ризику переломів: FRAX1 = 21; FRAX2= 5,5 (рисунок 2). Висновок: високий ризик переломів.

Рекомендовано: препарат для лікування остеопорозу, препарати кальцію, вітаміну Д. Ураховуючи наявність зниженого СКФ (при нормальному рівні креатиніну в крові) пацієнтці показано призначення активних метаболітів вітаміну Д (альфакальцидола в дозуванні 1 мкг в сутки), препарат для лікування остеопорозу з наступним моніторингом рівня іонізованого кальцію, фосфору, паратгормона крові.

Тактика ведення пацієнтки, ураховуючи наявність МКБ – в лікуванні не потребує, рекомендовано призначення в цілях профілактики цитратних сумішей (Уралит-У, Блемарен) під контролем рН мочі.

**Висновки.** 1. Одним з загальних патогенетичних механізмів розвитку мочекаменної хвороби та остеопорозу є вторинний гіперпаратиреоз на фоні гіпокальциємії та дефіциту вітаміну Д, що призводить до посилення кісткової резорбції та, як наслідок, порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини та формуванню мікролітів.

2. Тактика корекції змін структурно-функціонального стану кісткової тканини при наявності мочекаменної хвороби різна, що потребує

міждисциплінарної інтеграції з метою безпечної та ефективного лікування коморбідної патології.

3. Призначення активних метаболітів вітаміну Д (альфакальцидола) з метою корекції вторинного гіперпаратиреозу в комплексному лікуванні остеопорозу є ефективним методом лікування, в той же час поєднання його з мочекаменною хворобою потребує додаткової корекції, направленої на ліквідацію конкрементів з мочевиводячої системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Мазуренко С.О. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеоцистов / С.О.Мазуренко, А.Н.Шпикун, О.Г.Мазуренко // Нефрология. – 2002. – Т.6, №2. – С.15-27.
2. Мартынюк Л.П. Особливості мінерального обміну та функції паращитоподібних залоз при хронічній хворобі нирок / Л.П.Мартынюк, Лар.П. Мартынюк, 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 століття / В.В.Поворознюк // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 37–40.
6. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: метод. рекомендації / В. М. Коваленко, В. В. Поворознюк [та ін.]. – Український Центр наукової інформації і патентно-ліцензійної роботи. – 2010. – 50с.
7. Урологія: Навчальний посібник / С.М. Шамаєв, О.Г. Кривобок, Ю.О.Вінінцов, С.С. Золотухін. – Донецьк:Каштан, 2010. – 144с.
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. – N6 (Suppl. 2) – Vol.1. - P.234-249.

### **Нішкунмай О.І. ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОПОРОЗОМ ТА СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ НАЯВНОСТІ ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ**

**Резюме.** Сечокам'яна хвороба та остеопороз є не лише медичною, а й соціальною проблемою. Є загальні патогенетичні механізми розвитку цих захворювань, одним з яких є виникнення вторинного гіперпаратиреозу на тлі гіпокальциємії і дефіциту вітаміну Д, що призводить до посилення кісткової резорбції та, як наслідок, порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини та розвитку сечокам'яної хвороби. У статті наводиться клінічний приклад тактики лікування пацієнтів з при поєднанні остеопорозу з сечокам'яною хворобою.

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

### **Nishkumay O.I. CLINICAL MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS AND UROLITHIASIS IN SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM**

**Summary.** Urolithiasis and osteoporosis are not only medical but also social problems. Share 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-functional state of bone and kidney stones disease. The article gives examples of various clinical patient management in osteoporosis with combination in urolithiasis.

**Keywords:** urolithiasis, osteoporosis, hyperparathyroidism

**Рецензент: проф. Коломієць В.І.**