Основные подходы к диагностике и фармакотерапии метаболических остеопатий при урологических заболеваниях

Яровой С. К.[1], Шимановский Н. Л.[2], Карева Е. Н.[2], Максудов Р. Р.[1], Александров Н. С.[1]

[1] — *ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, Москва*
[2] — *Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева ГБОУ ВПО РНИМУ Росздрава, Москва*

Остеопороз у урологических больных. Несмотря на кажущуюся несовместимость понятий «урология» и «метаболические остеопатии», в реальной клинической практике такие больные встречаются, и нередко. Обратим внимание на мужской гипогонадизм, гиперпаратиреоз, хроническую почечную недостаточность, канальцевые дисфункции, а также длительный приём агонистов гонадотропин-релизинг гормона — все эти вышеперечисленные состояния напрямую к специальности «урология» не относятся, но такие больные периодически поступают в урологические клиники или обращаются за амбулаторной урологической помощью.

В последние годы бурно развивается андрология, сравнительно новая специальность, возникшая на стыке урологии и эндокринологии. Лечение тестикулярной недостаточности (гипогонадизма) является приоритетной задачей андрологии. Поражение скелета является одним из наиболее значимых проявлений тяжёлого гипогонадизма [1].

В онкологической практике широко применяется терапия природными гормонами, их аналогами и антагонистами. Эта группа препаратов по сравнению с «классическими» химиотерапевтическими средствами — алкилирующими веществами, антиметаболитами, алкалоидами, топо-ядами имеет многочисленные преимущества. В частности лекарственные средства вышеупомянутых химиотерапевтических групп очень токсичны, канцерогенны, имеют узкий терапевтический интервал, часто вызывают выраженное снижение иммунитета, что сопровождается повышенной вероятностью инфекционных осложнений. Гормоны практически лишены этих недостатков, однако при их использовании необходимо учитывать все эффекты воздействия на органы-мишени. К сожалению, часть этих строго физиологических эффектов является нежелательной. Не является исключением и гормональная терапия рака простаты. О чувствительности ткани простаты к андрогенам известно давно, и длительное время для подавления секреции андрогенов пациенту выполнялась кастрация. В настоящее время имеется возможность уйти от этого психологически трудно переносимого большинством больных вмешательства посредством назначения агонистов гонадотропин-релизинг гормона [2]. Эти препараты вызывают выраженную стимуляцию, а затем истощение клеток переднего гипофиза, вырабатывающих лютеинизирующий гормон. Как следствие у больного резко снижается уровень тестостерона в крови. Этот эффект носит название «медикаментозная кастрация». Одним из важнейших побочных действий такой терапии является прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани, приводящее к остеопорозу.

Необходимо отметить, что гипогонадизм, в том числе и медикаментозно индуцированный,— одна из главных причин потери костной массы у мужчин.

Ренальная остеодистрофия на фоне хронической почечной недостаточности связана с нарушением перехода витамина D в его активную форму, который происходит в почках. У урологических больных в качестве причины поражения костной системы хроническая почечная недостаточность выступает редко. В основном это проблема диализных отделений [3].

В урологических клиниках встречаются больные, страдающие первичным гиперпаратиреозом и канальцевыми дисфункциями, особенно приводящими к формированию мочевых камней. Нефролитиаз при указанных состояниях имеет склонность к рецидивированию, провоцируя частые атаки обструктивно-

го пиелонефрита, прогрессирующий нефросклероз, что быстро приводит больного к почечной недостаточности [3, 4].

Клинические проявления метаболических остеопатий. Клинические проявления метаболических остеопатий неспецифичны и подчас слабо выражены. Нередко больные, страдающие тяжёлым остеопорозом, не предъявляют сколько-нибудь существенных жалоб к своему состоянию, и болезнь манифестирует переломом при незначительной травме или даже вовсе без видимой причины. В ряде случаев поражение костной системы сопровождается деформацией скелета, нарушением осанки, снижением роста. Боли при метаболических остеопатиях чаще наблюдаются в грудном и поясничном отделах позвоночника, испытывающих наибольшую нагрузку. Болевой синдром может быть любой интенсивности, и почти всегда он носит вторичный характер, то есть развивается вследствие ущемления корешка спинного мозга или компрессионного перелома позвонка [1].

Боли «костного типа», особенно интенсивные, при отсутствии перелома для остеопороза нехарактерны.

Диагностика остеопороза. Диагностика остеопороза основывается на рентгенологических методах исследования, к которым относятся непосредственно рентгенодиагностика, рентгеноморфометрия, абсорбциометрия (остеоденситометрия). Каждый из этих методов имеет свой круг диагностических задач. Рентгенодиагностика необходима во всех случаях, так как она даёт возможность провести дифференциальную диагностику остеопороза и других остеопатий (остеомаляции, фиброзно-кистозного остеита и т.д.). Рентгеновская морфометрия позволяет оценивать одно из самых опасных проявлений остеопороза — деформации тел позвонков [1, 5].

Один из основных способов оценки минеральной плотности основывается на факте поглощения костной тканью рентгеновского излучения в количестве, пропорциональном содержанию минеральных солей в кости. Поскольку прочность костной ткани прямо коррелирует с её минеральной плотностью, определение последней имеет существенное диагностическое значение. Для количественного изучения минеральной плотности костной ткани в практической медицине применяется остеоденситометрия, которая базируется на сканировании изучаемого участка тела двумя энергиями рентгеновского излучения [5].

Клиническая интерпретация её результатов достаточно сложна, что связано со значительной вариабельностью костной плотности в здоровой популяции, а также с зависимостью костной плотности от пола и возраста. На сегодняшний день для оценки минеральной плотности костной ткани разработаны два критерия — T и Z. По T-критерию полученный при остеоденситометрии результат сравнивают с нормой, соответствующей пику костной массы, то есть на возраст 30 лет, по Z-критерию — с нормой соответствующей возрасту больного. В обоих случаях результат выражается в стандартных квадратичных отклонениях от референтной нормы.

Диагностика остеопороза осуществляется на основании Методических указаний Международного общества клинической денситометрии. Диагноз устанавливается по T-критерию. При этом T критерий выше –1 расценивается как норма, меньше –1, но больше –2,5 как остеопения, –2,5 и ниже как остеопороз. Проведённые проспективные исследования показали, что при уменьшении минеральной плотности костной ткани на одно стандартное отклонение риск возникновения патологических переломов возрастает минимум в 2 раза [1, 5].

Наряду с оценкой костной системы современная комплексная диагностика метаболических остеопатий включает в себя ряд биохимических исследований, характеризующих состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические маркёры костного метаболизма

Маркёры остеобластической активности	Маркёры остеокластической активности
• щелочная фосфатаза (общая и костная) • остеокальцин (сыворотка)	• оксипролин (моча) • тартратрезистентная кислая фосфатаза (сыворотка) • пиридинолин (моча) • деоксипиридинолин (моча) • галактозилоксилизин (моча)

Первичный гиперпаратиреоз. Гиперпаратиреоз — состояние, обусловленное повышенной секрецией уровня паратиреоидного гормона, проявляющееся генерализованным нарушением фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма. При повышенном уровне паратиреоидного гормона происходит усиление костной резорбции с одновременным усилением костеобразования, однако костеобразование не компенсирует резорбцию, что приводит к выходу кальция из костного депо, гиперкальциемии, гиперкальциурии. Гиперкальциемия и гиперкальциурия обуславливают системные проявления гиперпаратиреоза: нефролитиаз и нефрокальциноз, кальцификацию сосудов, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта [3].

Костные поражения на фоне гиперпаратиреоза достаточно разнообразны. На сегодняшний день выделяют 3 типа костных изменений: фиброзно-кистозный остеит (классический вариант), при котором наблюдаются субпериостальная резорбция, костные кисты, деформации; генерализованный остеопороз — диффузное снижение минеральной плотности костной ткани; «педжетоидный» тип, имеющий рентгенологическую картину, сходную с деформирующим остеитом (болезнью Педжета) — неравномерное утолщение слоя компактного вещества поражённых костей.

Первичный гиперпаратиреоз — не диагноз, а синдром, который развивается при ниже перечисленных заболеваниях (в порядке убывания частоты): аденома паращитовидной железы (парааденома), первичная гиперплазия паращитовидных желез (увеличены 3 и более желёз), множественная аденома паращитовидных желёз, рак паращитовидной желёзы, эктопированная опухоль, выделяющая парат-гормон (в том числе и опухоль аномально расположенной паращитовидной железы).

В урологические стационары попадают пациенты, страдающие первичным гиперпаратиреозом, у которых основным проявлением заболевания является рецидивирующий нефролитиаз. Первичный гиперпаратиреоз, как причина камнеобразования, требует исключения во всех случаях двухстороннего рецидивирующего рентгенопозитивного нефролитиаза, а также при сочетании любой выраженности нефролитиаза с гиперкальциемией, нефрокальцинозом, болями в костях, переломами при минимальной травме или спонтанными переломами в анамнезе, выраженном остеопорозом (особенно у мужчин среднего возраста), другими вышеописанными рентгенологическими изменениями скелета, часто рецидивирующем и стойком к терапии эрозивно-язвенном поражении желудочно-кишечного тракта.

На рис. 1 представлена примерная последовательность действий при подозрении на первичный гиперпаратиреоз.

Более 90% случаев стойкой гиперкальциемии определяется двумя причинами: гиперпаратиреозом или опухолевым поражением костей (остеолитические метастазы, миеломная болезнь и т.д.). Остальные причины гиперкальциемии встречаются редко (длительный постельный режим, тяжёлый тиреотоксикоз, акромегалия, передозировка витамина D и другие). Принципиальное значение имеет информация о давности гиперкальциемии. Согласно статистическим данным в случае гиперкальциемии

Рис. 1. Примерная последовательность действий при подозрении на первичный гиперпаратиреоз

на фоне злокачественного новообразования ожидаемая продолжительность жизни больного не превышает 6 мес. [1]. Таким образом, при стойком бессимптомном повышении уровня кальция в крови на протяжении 1 года или более злокачественное новообразование маловероятно. Гипофосфатемия — признак частый, но несколько менее значимый, так как уровень фосфата сильно зависит от состояния почечной функции.

Рентгенография кистей рук доступна и легко исполнима. Субпериостальная резорбция фаланг пальцев патогномонична для первичного гиперпаратиреоза.

Решающее значение в решении вопроса о наличии гиперпаратиреоза имеет определение уровня паратиреоидного гормона в периферической крови.

Ультразвуковое сканирование паращитовидных желёз целесообразно выполнять только с целью топической диагностики. Объём аденом зачастую мал, расположение их может быть очень разнообразным, что требует высокой квалификации персонала. В реальной клинической практике врачи отделений ультразвуковой диагностики, не специализирующиеся на эндокринной патологии, визуализируют только сравнительно крупные (около 1 см и более) типично расположенные аденомы.

При затруднениях в топической диагностике поражений паращитовидных желёз, а также при

подозрении на атипичное расположение аденомы целесообразно выполнение сцинтиграфии с радиофармпрепаратом технетрилом. Сцинтиграфия позволяет определить количество паращитовидных желёз, их функциональное состояние и расположение, а также доказательно ответить на вопрос об очагах эктопической секреции паратиреоидного гормона. В последнее время число радиоизотопных лабораторий, выполняющих данное исследование существенно возросло, что сделало этот вид диагностики из экзотического вполне доступным.

При подтверждённом первичном гиперпаратиреозе в связи с высокой вероятностью наличия хронической почечной недостаточности схему обследования желательно дополнить расчётом скорости клубочковой фильтрации, а также остеоденситометрией, результаты которой имеют существенное значение для послеоперационного ведения больного.

Основным методом лечения гиперпаратиреоза является хирургическое вмешательство, направленное на удаление парааденомы или экстирпацию ¾ паращитовидных желёз при их гиперплазии. При тяжёлом состоянии больного возможно поведение склеротерапии, когда под ультразвуковым наведением в ткань аденомы вводят этиловый спирт.

В послеоперационном периоде у большинства больных развивается гипокальциемия, требующая назначения препаратов кальция (1500–2000 мг/сут). При невозможности компенсировать гипокальциемию вышеописанным путём схема терапии дополняется активными метаболитами витамина D (альфакальцидол 2–4 мкг/сут). Длительность лечения определяется индивидуально; при наличии остеопороза или остеопении активные метаболиты витамина D в сочетании с солями кальция назначаются минимум на 6 мес. [1].

Плановое оперативное лечение нефролитиаза желательно проводить только после нормализации фосфорно-кальциевого обмена.

Ренальная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза. Основной причиной ренальной остеодистрофии является хроническая почечная недостаточность. Несмотря на то, что первые признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена появляются ещё на стадии компенсации хронической почечной недостаточности, клинически выраженная ренальная остеодистрофия развивается на преддиализном этапе, а иногда и уже на фоне проводимой заместительной почечной терапии [3]. Второй, более редкой причиной ренальной остеодистрофии являются канальцевые дисфункции. Классическим примером является поражение скелета на фоне синдрома Фанкони — тотальной дисфункции проксимального канальца. Некоторые варианты поражения почечных канальцев сопровождаются тяжёлым рецидивирующим нефролитиазом, что служит причиной обращения таких пациентов за урологической помощью. Оперативное лечение нефролитиаза на фоне канальцевых дисфункций недостаточно эффективно, так как остаются предпосылки для образования новых конкрементов. Поэтому в этой клинической ситуации особое значение приобретает метафилактика нефролитиаза. Ренальную остеодистрофию тоже не стоит упускать из внимания, так как прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани угрожает деформациями костей и патологическими переломами, что может привести к инвалидизации больного ещё до развития тяжёлой почечной недостаточности.

Возможен и обратный вариант — многолетний обструктивный пиелонефрит, сопровождающий мочекаменную болезнь привёл к нарушению функции почечных канальцев, что в свою очередь негативно сказывается на состоянии костной системы.

Так или иначе, значительная доля больных, страдающих двухсторонним рецидивирующим рентгенопозитивным нефролитиазом, имеет снижение минеральной плотности костной ткани [6–8].

Возможность канальцевой дисфункции и остеодистрофии следует рассматривать при наличии у пациента двухстороннего рецидивирующего рентгенопозитивного нефролитиаза, особенно фосфатного, или смешанного с долей фосфата более 60%, на фоне стойкой щелочной реакции мочи, фосфатурии, болей в костях, деформаций скелета, полиурии/полидипсии, глюкозурии при нормальной гликемии.

При обследовании больного с признаками канальцевой дисфункции в сочетании с нефролитиазом необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз. Схема обследования дополняется биохимическими маркёрами функционального состояния почек (суточной протеинурией, фосфатурией, скоростью клубочковой фильтрации и т.д.), а также остеоденситометрией. Выраженное снижение минеральной плотности костной ткани на фоне нефролитиаза является очень веским аргументом в пользу канальцевой дисфункции.

Медикаментозное лечение остеодистрофии на фоне тяжёлого нефролитиаза затруднено. В настоящее время лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, нет. С другой стороны механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации интактны, а значит, сохраняется

принципиальная возможность эффективной патогенетической терапии ренальной остеодистрофии. При наличии синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, а также при развитии остеодистрофии вследствие хронической почечной недостаточности общепризнанными базовыми препаратами являются активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) [3]. Однако при наличии нефролитиаза применение этих препаратов становится как минимум сомнительным. В настоящее время доказано, что витамин D и его активные метаболиты не вызывают мочекаменную болезнь, однако насколько безопасно их использование в условиях тяжёлого рецидивирующего нефролитиаза в настоящее время остаётся вопросом [9–11].

На наш взгляд, для лечения остеодистрофии на фоне нефролитиаза целесообразно применять препараты антирезорбтивного действия, которые вследствие подавления активности остеокластов, уменьшения выхода фосфата и кальция из костного депо позволяют добиться снижения почечной экскреции этих ионов и снизить риск рецидива камнеобразования [12]. Наиболее выраженным антирезорбтивным эффектом обладают бисфосфонаты [1], среди которых выделяется алендроновая кислота, имеющая экспериментально доказанный прямой почечный эффект, заключающийся в торможении кристаллизации фосфата кальция [13]. Алендроновая кислота назначается в дозировке 70 мг внутрь 1 раз в неделю, длительно. Биохимический эффект бисфосфонатов развивается в течение 5–7 недель, в то время как костные изменения становятся заметными не ранее, чем через 6 месяцев.

Остеопороз при гипогонадизме у мужчин. Всех больных гипогонадизмом, встречающихся в урологической практике, можно разделить на две группы, принципиально различающиеся между собой как по механизму развития гипогонадизма, так и по тактике лечения.

Первую группу составляют пациенты андрологического профиля, у которых гипогонадизм является основным поводом для обращения за медицинской помощью. Вторая группа — это больные раком простаты, получающие терапию агонистами гонадотропин-релизинг гормона, у которых гипогонадизм расценивается как желаемый эффект лекарственного средства.

Тяжесть поражения костной системы при гипогонадизме сильно зависит от возраста начала заболевания — успел ли сформироваться пик костной массы [1]. Диагноз гипогонадизма у мужчин устанавливается на основании снижения уровня тестостерона. Определение уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина позволяют дифференцировать поражение яичек от поражения гипофиза. Схема обследования дополняется остеоденситометрией.

Заместительная гормональная терапия гипогонадизма, а также лечение гиперпролактинемии приводит к полному восстановлению костной ткани. Так как остеопороз развивается только на фоне тяжёлого дефицита андрогенов, необходимо обратить внимание, что заместительная терапия должна быть достаточной по дозе, что в большинстве случаев достижимо только посредством назначения парентеральных форм тестостерона.

Дефицит тестостерона, развившийся на фоне терапии рака простаты агонистами гонадотропин-релизинг гормона, по сути, представляет собой вторичный гипогонадизм, который также способен вызывать развитие остеопороза. Кроме того, сам онкологический процесс, даже при отсутствии костных метастазов, негативно влияет на минеральный обмен и способен провоцировать быстрое развитие остеопороза. Лечение последнего в данной клинической ситуации основано на применении препаратов антирезорбтивного ряда, в первую очередь бисфосфонатов. Следует также отметить, что эта же фармакологическая группа активно используется и для лечения костных метастазов [2].

Заключение

Современному высококвалифицированному врачу-урологу необходим определённый минимум знаний по сравнительно новой, можно даже сказать экзотичной для урологии области, какой является диагностика и лечение метаболических заболеваний костного скелета.

Широкое распространение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы привело к улучшению прогноза и показателей выживаемости значительной доли урологических больных. Рутинной практикой стало лечение ряда синдромов, ранее представлявших редкость, так как больные просто не доживали до них. Для нас этот аспект особенно важен, так как костный обмен сравнительно малоинтенсивен, и для развития клинически значимой остеопатии требуется достаточно много времени, иногда годы. Так что с прогрессом медицины и ростом продолжительности жизни пациентов актуальность изучаемой нами проблемы должна только расти.

Литература

1. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л.И. Беневоленской. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532с.
2. Урология. Национальное руководство. Под редакцией Лопаткина Н.А. М, ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021с.
3. Нефрология. Под редакцией Е.М. Шилова. М., ГЭОТАР-Медиа. 2007. 683с.
4. *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, Vol. 347, No. 13•September 26, 2002.
5. *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.
6. *Яровой С.К.* Ретроспективный анализ применения алендроната у больных рецидивирующим фосфатным нефролитиазом. // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 1. С.38–42.
7. *Яровой С.К., Сивков А.В.* Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С.65–68.
8. *Tsuji H., Umekawa T., Kurita T., Uemura H., Iguchi M., Kin K., Kushida K.* Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. Int J Urol. 2005 Apr;12 (4):335–9.
9. *Rosen C.J., Gallagher J.C.* The 2011 IOM Report on Vitamin D and Calcium requirements for North America: Clinical Implications for Providers Treating patients with low bone mineral density. J of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health. 2011. vol.14, no. 2, 79–84.
10. *Aloia J.F., Chen D.G., Yeh J.K., Chen H.* Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. Am J Clin Nutr 2010 92 (4):835–840.
11. *Sai A.J., Walters R.W., Fang X., Gallagher J.C.* Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. J Clin Endocrinol Metab 2011 96 (3): E336-E346.
12. *Arrabal M., Díaz de la Guardia F.V., Jiménez P.A., López L.V, Arrabal Polo M.A., Zuluaga Gómez A.* The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. Arch Esp Urol. 2007 Sep;60 (7):745–54.
13. *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 Jun;32 (3):223–8. Epub 2004 Apr 3.