

© Е.А.Стецюк, С.В.Калашников, Б.В.Третьяков, 2003
 УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:546.183

Е.А. Стецюк, С.В. Калашников, Б.В. Третьяков

КИНЕТИКА ФОСФАТА У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ¹

E.A.Stetsyuk, S.V.Kalashnikov, B.V.Tretyakov

PHOSPHATE KINETICS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, фосфорно-кальциевый обмен, лечение.
Key words: chronic renal failure, hemodialysis, phosphorus-calcium exchange, treatment.

Понимая чрезвычайную сложность проблемы нарушения баланса кальция и фосфора при лечении гемодиализом (ГД) пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), сразу следует сказать, что ключом к решению всех этих проблем является контроль уровня фосфата. Фосфора в организме много. Фосфат-ион является основным анионом внутриклеточной жидкости. Поступает в организм фосфора также очень много. Он содержится практически во всех продуктах питания. К сожалению для больных на ГД, фосфор отлично всасывается в кишечнике (рис. 1).

При нормальном питании в организм поступает около 1600 мг фосфора в сутки. Из этого количества около 1200 мг всасывается в кишечнике [1]. Особенно эффективно фосфор всасывается при лечении витамином D. Часто возникает вопрос, как назначать диализным больным витамин D. Однозначного ответа нет. Однако решение этой трудной задачи можно облегчить. Следует проверить у пациентов уровень фосфата. Всем, у кого он выше 2,1 ммоль/л, витамин D назначать не следует. Гиперфосфатемия – жесткое противопоказание к назначению витамина D. Из-за гиперфосфатемии большая часть больных не нуждается в дополнительном получении витамина D. Как быть с теми, у кого уровень фосфата не слишком завышен? Необходимо выяснить, почему это происходит.

Первая причина – больной мало ест. Здесь все фармакотерапевтические подходы не эффективны. Следует разобраться в чем дело.

Вторая причина – пациент нормально питается и получает адекватный гемодиализ. Таким больным назначать витамин D можно, хотя абсолютной необходимости в этом, на наш взгляд, нет. Необходимо

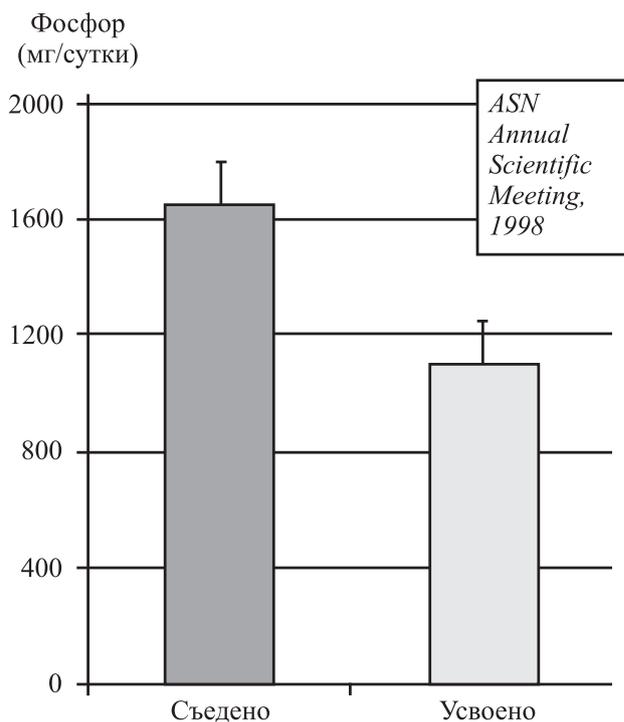


Рис. 1. Соотношение съеденного и усвоенного фосфора.

ЭТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ		
ПОКАЗАТЕЛЬ	SI	АЛЬТЕРНАТИВА
Кальций общий	2,20 – 2,58 ммоль/л	8,8 – 10,3 мг/%
Фосфат	0,8 – 1,6 ммоль/л	2,8 – 4,8 мг/%
Ca x P	2,9	36

НОРМА ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ВЗРОСЛЫХ

Рис. 2. Нормальные показатели содержания кальция и фосфора в крови.

иметь в виду, что витамин D биологически очень активен и лечение им без мониторинга очень опасно. В данной ситуации очень велика вероятность кальцификации мягких тканей. В любом случае следует учитывать состояние фосфорно-кальциевого гомеостаза (нормальные показатели содержания общего кальция

¹ Публикуя данную лекцию, Редколлегия считает необходимым отметить, что некоторые ее положения представляются неоспорными, а ряд заключений - излишне категоричными. Приглашаем всех заинтересованных специалистов принять участие в дискуссии, по затронутой в данной публикации чрезвычайно важной проблеме.

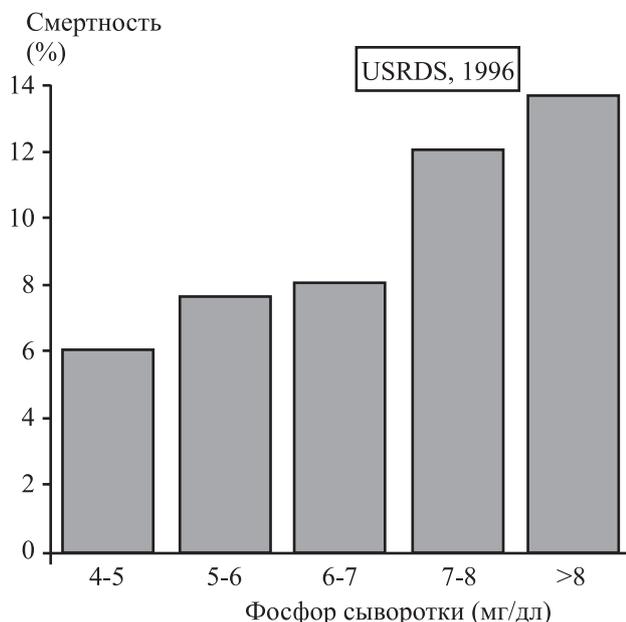


Рис. 3. Влияние уровня фосфора на смертность.

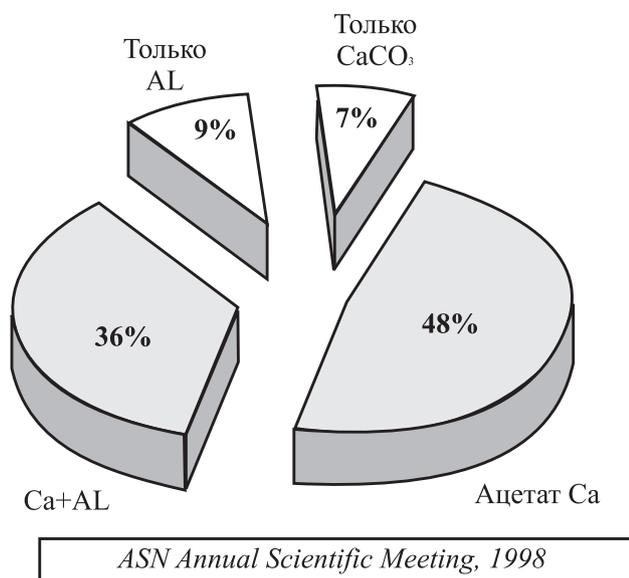


Рис. 4. Использование различных фосфат-биндеров гемодиализными больными в США по данным 1998 года

и фосфата в сыворотке крови представлены на рис. 2)

Предиализный фосфат 1,6 ммоль/л у гемодиализного больного скорее мечта, к которой надо стремиться. Поэтому многие считают, что предиализная концентрация фосфата 2,1 ммоль/л вполне достаточна [2,3].

Элиминация фосфора во время гемодиализа является важнейшей задачей, поскольку стойкая гиперфосфатемия резко повышает смертность (рис. 3).

Однако чрезмерная элиминация фосфата опасна. Сывороточная концентрация данного катиона ниже нормы, еще хуже, чем гиперфосфатемия. У больного может возникнуть аритмия и остановка дыхания от слабости дыхательных мышц. К счастью, в практике хронического ГД, гипофосфатемия наблюдается ред-

ко. Предрасполагают к гипофосфатемии недостаточное питание, избыточное назначение фосфат-биндеров и слишком интенсивный гемодиализ. Тем не менее при лечении гемодиализом острой почечной недостаточности (ОПН), когда больной находится на парентеральном питании, гипофосфатемия возможна. Поэтому некоторые нефрологи рекомендуют при гипофосфатемии добавлять фосфат в диализат.

Великий Г. Лоран в своем эпическом докладе о гемодиализе в г. Тассене (Франция) сообщил, что у него средний $Kt/V=1,6$. Поэтому он разрешает больным есть сыр, который является неотъемлемой частью и, пожалуй, единственной гордостью французской кухни. Почему же Г. Лоран упоминает о сыре отдельной строкой? Да потому, что сыр содержит избыточное количество фосфора. Будем реалистами. Мы не можем проводить диализ, как Г. Лоран. $Kt/V=1,3$ у многих наших пациентов считается вполне удовлетворительным. В связи с этим в отношении включения в рацион пациентов на ГД сыра и творога необходимо проявлять осторожность.

Следует ли рекомендовать использование фосфат-биндеров? Однозначного ответа нет. Все эти препараты имеют побочные эффекты. Недостатки лекарств на основе гидроксида алюминия общеизвестны. Карбонат и ацетат кальция хорошо связывают фосфор в кишечнике, но вместе с этим интенсивно связывают и железо, которого и так всасывается мало. К тому же часть кальция остается в организме и может вызвать гиперкальциемию. Относительно новых синтетических фосфорсвязывающих препаратов сведений пока мало. В Америке наиболее популярным фосфат-биндером остается ацетат кальция (рис. 4).

Периодически целесообразно подсчитывать фосфорно-кальциевое произведение (произведение концентраций общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови – рис. 5).

Обратим внимание, что нижняя точка кривой находится при $Ca \times P = 43-52 \text{ мг}^{20}\%^{2}$. При очень низком значении кривая ползет вверх, как и при высоком (см. рис. 5). Это так называемая U-образная зависимость, когда много – плохо и мало – плохо. В практике гемодиализа подобного рода зависимость встречается очень часто.

Существует точка зрения о том, что назначение витамина D целесообразно для подавления секреции паратгормона (ПТГ). Витамин D повышает абсорбцию кальция в кишечнике и повышает его содержание в крови. Кроме того, он непосредственно супрессирует выработку ПТГ. Вероятно это так, но гиперфосфатемия вне зависимости от гипокальциемии, мощно стимулирует секрецию паратгормона (рис. 6).

При потреблении 1200 мг фосфата в сутки и при почечной недостаточности происходит сильнейшая

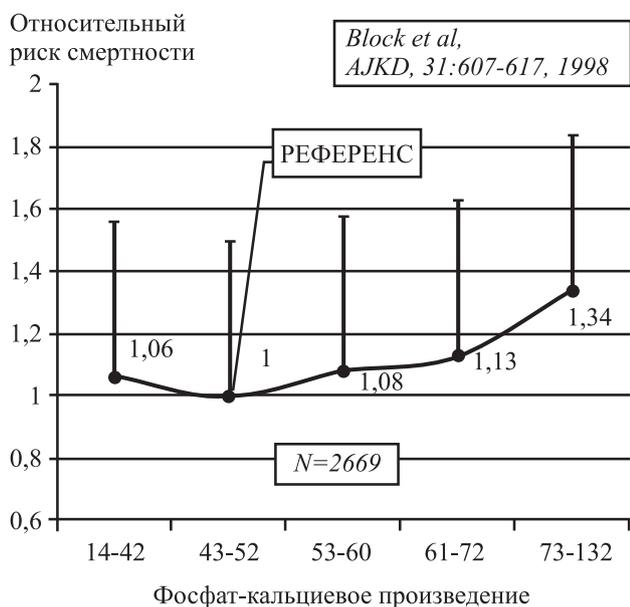


Рис. 5. Влияние фосфат-кальциевого произведения на относительный риск смертности.

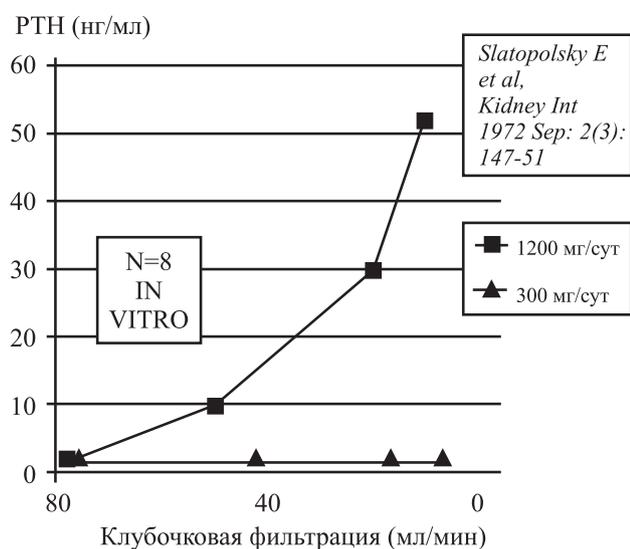


Рис. 6. Влияние избыточного потребления фосфора на уровень паратгормона при различной функции почек in vitro.

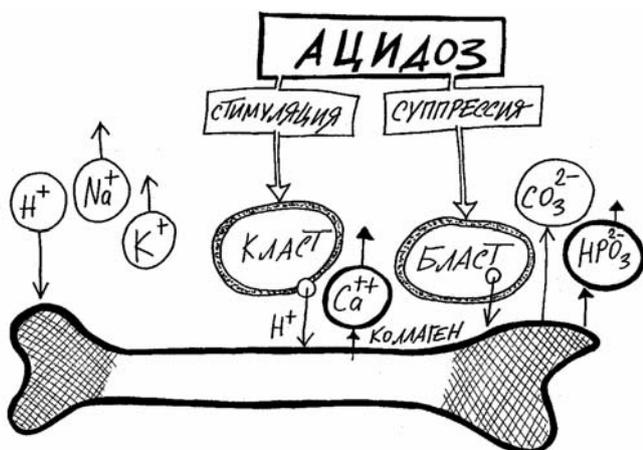


Рис. 7. Влияние ацидоза на структуру кости.

стимуляция секреции ПТГ. Итак, если избавиться от гиперфосфатеми, можно ожидать, что уровни кальция и ПТГ нормализуются.

Тем не менее, самым страшным врагом костей являются не ПТГ и не гипокальциемия, а ацидоз (рис. 7)

При ацидозе происходит стимуляция остеокластов и вымывание кальция из структур коллагена [4, 5]. Как бороться с ацидозом? Только с помощью ГД. Вот и получается, что степень поражения костей зависит от адекватности гемодиализа.

Из данного краткого изложения сложнейшей проблемы нарушений фосфорно-кальциевого обмена при почечной недостаточности, на наш взгляд, можно вывести следующее:

- уровень преддиализного фосфата, общего и ионизированного кальция надо определять хотя бы раз в месяц;
- контролировать уровень фосфата следует диетой и дозой диализа, и лишь в последнюю очередь фосфат-биндерами;
- по возможности следует стремиться к нормализации фосфорно-кальциевого произведения (рис. 8).

Имеющиеся данные практически не оставляют сомнений в том, что фосфат воистину является уремическим токсином. Длительная гиперфосфатемия вызывает тяжелейшие расстройства. Нормализация уровня фосфата является ключом к решению сложнейших проблем нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на ГД и профилактики гиперпаратиреозидизма. Если удастся поддерживать концентрацию сывороточного фосфата в приемлемых границах, можно быть уверенным, что ГД адекватен. Тем не менее элиминация фосфата на гемодиализе является до настоящего времени актуальной и нерешенной задачей [6].

Посмотрим, в чем дело. В сутки пациент потребляет с пищей примерно 18–35 ммоль фосфата. В кишечнике всасывается примерно 40–80%, если, конечно, больной не принимает витамин D. Таким образом, за сутки всасывается 10–30 ммоль фосфата (или 100–210 ммоль в неделю).

За сеанс ГД удаляется 20–40 ммоль фосфата. Допустим, гемодиализ проводят 3 раза в неделю. Значит, в неделю элиминируется 60–120 ммоль фосфата. Итак, поступает 100–210 ммоль, а выводится 60–120 ммоль (рис. 9).

Получается, что у гемодиализных больных часто возникает положительный баланс фосфора. Не у всех, конечно, и не всегда. Положение усугубляется еще и тем, что все продукты – источники белка – содержат много фосфата. А белковое питание диализному больному ограничивать практически невозможно. Поэтому ограничивают только молочные

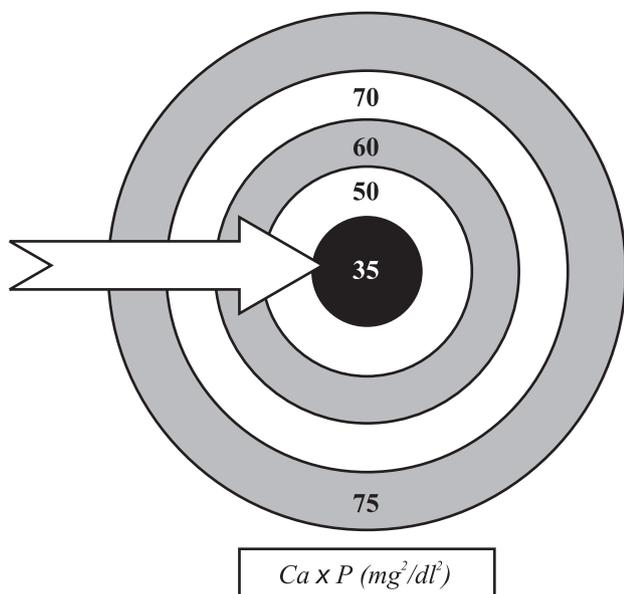


Рис. 8. Оптимальная величина фосфор-кальциевого произведения.

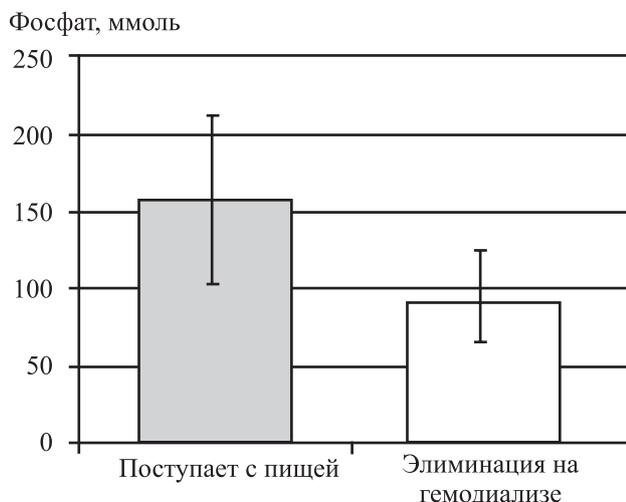


Рис. 9. Соотношение поступления фосфата с пищей и его элиминации на гемодиализе.

продукты. При гиперфосфатемии их можно и полностью исключить. Это будет существенным подспорьем в коррекции гиперфосфатемии.

Все меры по снижению уровня фосфата имеют ограничения (таблица).

В 1990 году, по данным USRDS, средний уро-

вень фосфата у диализных больных США составил 6,2 мг% или 2,0 ммоль/л (при норме 2,6–4,5 мг% или 0,85–1,45 ммоль/л). Мы полагаем, что если у наших больных средний уровень фосфата перед гемодиализом составит 2,0 ммоль/л, это будет вполне удовлетворительным результатом.

Трудности в удалении фосфата обусловлены в первую очередь особенностью его распределения в организме (рис. 10).

Фосфат преимущественно находится в костях и мягких тканях. В крови и межклеточной жидкости его ничтожно мало. Поэтому быстрое снижение уровня фосфата в крови во время гемодиализа далеко не всегда приводит к полной элиминации избытка фосфата. Он просто не успевает во время сеанса ГД в достаточной степени перейти из тканей и костей в кровь.

В настоящее время возможны следующие пути увеличения элиминации фосфата на гемодиализе:

1. Увеличение клиренса PO_4 за счет увеличения скорости кровотока и использования мембран с более высокой проницаемостью для PO_4 .
2. Увеличение транспорта PO_4 из интрацеллюлярного пространства в экстрацеллюлярное за счет коррекции ацидоза.
3. Увеличение элиминации PO_4 путем увеличения частоты и длительности гемодиализа.

Увеличение клиренса. Исследования последних лет показали, что несмотря на существенную разницу между гемодиализаторами по клиренсу фосфата общее количество элиминированного фосфата существенно не отличается. Поэтому в отношении удаления фосфата невозможно отдать предпочтение какой-либо мембране, не взирая на проницаемость. Естественно, что скорость кровотока должна быть не меньше 300 мл/мин. Иначе о существенной элиминации фосфата говорить не приходится.

Коррекция ацидоза. В настоящее время нет данных, влияет ли коррекция ацидоза в ходе процедуры ГД на общее удаление фосфата. Полагают, что при нормальном рН крови фосфат быстрее поступает из тканей во внеклеточное пространство. Кроме того, хорошая коррекция нарушений кислотно-основного го-

меостаза снижает уровень ПТГ. Считается, также, что преддиализный уровень бикарбоната у гемодиализного больного должен соответствовать норме.

Увеличение частоты и длительности гемодиализа. Так как наиболее интенсивно удаление фосфата происходит в первый час сеанса ГД, увеличение частоты процедур может оказаться существенным фактором

Возможности и ограничения мер по снижению фосфатемии

Акция	Ограничения
Снижение содержания фосфата в пище	Все продукты – источники белка – содержат много фосфата
Назначение фосфат-биндеров для связывания фосфата в кишечнике	Побочные эффекты: 1. Отравление алюминием при приеме альмагеля 2. Гиперкальциемия при приеме кальцийсодержащих фосфат-биндеров 3. Расстройства пищеварения
Более эффективный диализ с высоким клиренсом фосфата	Элиминация фосфата происходит в основном в начале ГД
Увеличение времени ГД	Проблемы штатного расписания и нежелание больного увеличивать время ГД
Увеличение частоты сеансов ГД	Повышение стоимости лечения

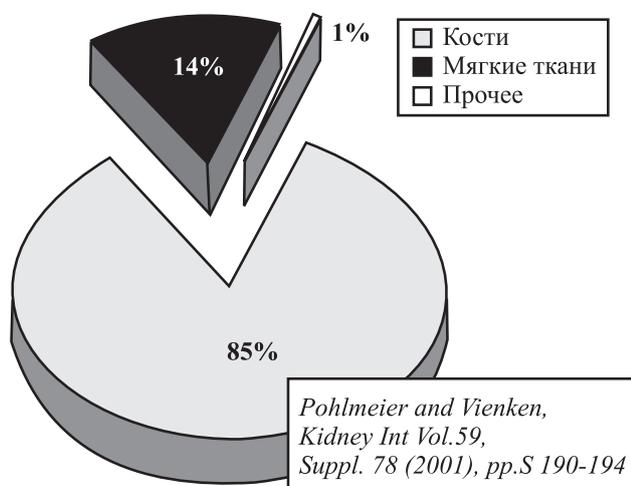
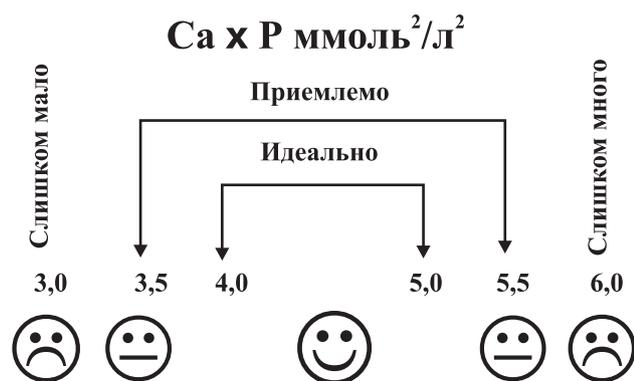


Рис. 10. Распределение фосфата в организме.

Рис. 11. Клиническое значение произведения $Ca \times P$.

повышения общей элиминации фосфата. В этом смысле, так называемый ежедневный гемодиализ (daily dialysis), перспективен в решении проблемы гиперфосфатемии. Но незабвенный Г. Лоран из Тас-сена, делая три гемодиализа в неделю по 8 часов, вполне решает проблему гиперфосфатемии. Более того, он разрешает больным употреблять в пищу сыр, содержащий много фосфора.

Рис. 11, на наш взгляд, отражает основы контроля фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на ГД. Попробуйте, умножив концентрацию общего кальция на фосфат, проследить, как протекает гемодиализ. Поупражнявшись в расчете произведения $Ca \times P$, легко убедиться, что его величина особенно не зависит от уровня общего кальция. Основным параметром, влияющим на произведение $Ca \times P$ является все тот же фосфат. Поэтому не следует сильно драматизировать умеренные изменения уровней общего и ионизированного кальция.

Казалось бы всё просто. Если концентрацию сывороточного фосфата поддерживать в нормальных границах все должно в порядке. Однако для выбора адекватных мер контроля уровня фосфата необходимо хорошо ориентироваться в теории и практике

ГД. Для этого необходимо много читать, наблюдать больных, подолгу находиться в диализном зале, выполнять анализы и не забывать оценивать их результаты. По нашему мнению, рис. 11 должен находиться в каждой ординаторской и рассматриваться как руководство к действию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если клиницисты просто осознают всю важность контроля уровня фосфата, это уже немало. Мы считаем, что измерять уровень фосфора важнее, чем мочевины, креатинин и Кт/V.

У большинства диализных больных потребление фосфата с пищей следует ограничить в основном за счет всех молочных продуктов. У пациентов с малой массой, которые получают достаточную дозу ГД, этого может не потребоваться.

По-видимому, следует прекратить практику назначения витамина D и его аналогов в додиализном периоде. При нормальном питании во время лечения ГД прием витамина D приводит к 100%-ному всасыванию фосфата из пищи. В таком случае борьба с гиперфосфатемией неэффективна. Отмена кальцитриола или альфакальцитриола в этой ситуации мало реальна. Парацитовидные железы тотчас начинают работать с повышенной нагрузкой. Получается замкнутый круг. Если очень хочется лечить больных витаминами, можно назначать водорастворимые препараты группы В. Польза от них сомнительна, но и особенного вреда пока не описано.

Итак, несмотря на невероятную сложность проблемы нарушений обмена кальция и фосфата у пациентов на ГД, прямую связь этих сдвигов с состоянием костной ткани, метаболизмом витамина D и ПТГ, решение данной задачи очень простое – контроль уровня фосфата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 [Suppl 2]:108-113
2. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia: A silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085-2087.
3. Block GA, Hulpert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-617
4. Harris DCH, Yuill E, Cheshier DW. Correcting acidosis in hemodialysis: Effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1607-1612
5. Lefebvre A, De Vervemeloul MC, Gueris J et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36:1112-1118
6. Mucsi I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure: New approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2457-2460

Поступила в редакцию 18.03.2002 г.