

# Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе

Л.Ю. Милованова, А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППО ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

## Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor in chronic renal failure (CRF) patients treated with haemodialysis

L.U. Milovanova, A.U. Nikolaev, U.S. Milovanov

*Ключевые слова:* гиперфосфатемия, хронический гемодиализ, сердечно-сосудистые осложнения, выживаемость.

**Цель исследования:** оценить роль гиперфосфатемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) на хроническом гемодиализе (ГД).

**Материал и методы:** в исследование включены 125 больных ХПН, получающих лечение хроническим ГД, продолжительностью от 6 мес. до 12 лет. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести гиперфосфатемии. ГД проводился по стандартной методике. Группы больных были сопоставимы по адекватности диализного лечения. Расчет выживаемости больных проводился по методу Каплан-Майера.

**Результаты и их обсуждение:** было показано, что сохраняющаяся у больных на хроническом ГД гиперфосфатемия ( $P > 6$  мг%) имеет неблагоприятное прогностическое значение. У 65% больных I группы среднее значение произведения  $Ca \times P$  было  $> 70$ . В группе больных с умеренной гиперфосфатемией ( $P < 6$  мг%) среднее значение произведения  $Ca \times P$  находилось в пределах нормальных значений. Число больных, получавших витамин  $D_3$ , в I группе было большим, чем во II (38,3% против 9,3%). Кальцификаты в аорте, коронарных сосудах и в мягких тканях выявлены у 35% больных I группы и только у 12,5% больных II группы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения существенно чаще наблюдались среди диализных больных I группы. У больных этой группы выявлена также статистически значимая положительная корреляция между величиной произведения  $Ca \times P$  и степенью сужения просвета общей коронарной артерии. Аритмии зарегистрированы у 26,8% больных I группы и только у 7% больных II группы. Обнаружена прямая статистически значимая корреляция между степенью гипертрофии задней стенки левого желудочка (ЛЖ) сердца и выраженностью гиперфосфатемии. Развитие гипертрофической кардиомиопатии являлось наряду с ИБС основной причиной сердечной недостаточности (СН) у наблюдаемых нами больных.

**Выводы:** гиперфосфатемия является самостоятельным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, ускоряет прогрессирование ИБС, усугубляет систолическую гипертензию и гипертрофию ЛЖ, увеличивает риск развития аритмий, а также острой и застойной СН. Для профилактики гиперфосфатемии необходимо применение высоких доз  $CaCO_3$ , интенсификация режима ГД (увеличение  $Kt/V$ ). С целью профилактики метастатической кальцификации необходимо мониторирование  $Ca \times P$ , уровня интактного ПТГ, показателей кислотно-щелочного равновесия крови, перспективно применение несодержащих  $Ca$  и  $Al$  фосфорсвязывающих препаратов, а также синтетических аналогов витамина  $D_2$ .

**Aim of investigation:** Assessment of the hyperphosphatemia (HP) as a cardiovascular risk factor in chronic renal failure (CRF) patients treated with haemodialysis.

**Material and Methods:** We observed 125 patients treated with chronic HD during 6 months – 12 years. The patients were divided into 2 groups depending on the HP levels on HD treatment. HD was performed by standard procedure. Adequacy of dialysis was comparable in two groups. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method.

**Results:** We found, that remaining HP in patients treated with HD is a fatal risk factor. 65% patients of the I group had an elevated calcium-phosphate product ( $Ca \times P > 70$ ). Patients of the II group had a normal calcium-phosphate product (CPP) value. Number of the vitamin D recipients were larger in I group (38,3 vs 9,3). Calcification of the aortic valve, coronary vessels and peripheral soft tissues was determined in 35% of I group patients and only in 12,5% of the II group patients. Ischaemic heart disease (IHD) was diagnosed in I group of dialysis patients significantly more often. Same patients had significantly positive correlation between CPP and constriction extent of the common coro-

**Адрес для переписки:** г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника терапии и профзаболеваний

**Телефон:** 248-59-55. Милованова Людмила Юрьевна

nary artery. Arrhythmias were registered in 26,8% of I group and only in 7% of II group. We found also direct significant correlation between hypertrophy of the left ventricular (LV) and HP levels. Development of the hypertrophic cardiomyopathy was main cause of the heart failure (HF) as well as IHD in observed patients.

**Conclusion:** HP is an independent negative prognostic factor, increases progression of IHD, aggravates systolic hypertension and LV hypertrophy, increases arrhythmias and also acute and overload HF risk. It is necessary to use elevated doses of  $\text{CaCO}_3$ , intensification of dialysis regimen (increase Kt/V) for the HP prophylaxis. It is essential to monitor of the  $\text{Ca} \times \text{P}$  product, iPTH levels, acid-base characteristics and to use new aluminium- and calcium-free phosphate binding agents and synthetic analogs of vitamin  $\text{D}_2$  for the metastasis calcification prophylaxis.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у больных на хроническом гемодиализе (ГД) [1, 7, 13]. Наряду с традиционными факторами риска атеросклероза и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), обнаружены уремические факторы риска ССЗ. Так, ряд авторов указывает на вклад гиперфосфатемии в увеличение отдаленной смертности от ССЗ на хроническом ГД [8]. Гиперфосфатемия развивается у большинства больных ХПН на ГД в связи с тем, что на стандартном ГД диализный клиренс может обеспечивать элиминацию лишь 30–50% фосфатов, поступающих с пищей [2]. Связь гиперфосфатемии с ССЗ и ее прогностическое значение на ГД изучены недостаточно. Предполагается, что сердечно-сосудистые эффекты гиперфосфатемии реализуются независимо от наличия уремического гиперпаратиреоза [4].

Задачи настоящего исследования:

1. Выделить факторы, усугубляющие гиперфосфатемию у больных ХПН на хроническом ГД.
2. Определить выживаемость больных ХПН с гиперфосфатемией на хроническом ГД.
3. Выделить основной спектр сердечно-сосудистых осложнений у больных ХПН с гиперфосфатемией на хроническом ГД.

## Материал и методы

В исследование включены 125 больных ХПН, получающих лечение хроническим ГД, продолжительностью от 6 мес. до 12 лет. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести гиперфосфатемии. В I группу включены 82 больных (53 мужчин и 29 женщин) в возрасте на момент начала ГД от 15 до 78 лет (средний возраст  $42,1 \pm 13,8$  лет). II группу составили 43 больных (25 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 17 до 71 года (средний возраст  $41,8 \pm 17,2$  лет). У всех больных наряду с общеклиническими показателями определяли содержание в крови фосфора, кальция (общего и ионизированного), произведение  $\text{Ca} \times \text{P}$ , холестерина и триглицеридов.

Кальцификаты в сердечной мышце, клапанах сердца и коронарных артериях, а также степень ГЛЖ диагностировали по данным ЭхоКГ и аутопсий. Диастолическую функцию сердца оценивали по доплеровскому исследованию скоростей трансмитрального кровотока. Кальцификацию периферических сосудов оценивали по результатам аутопсий. ГД проводился по стандартной методике (3 раза в неделю, продолжительность процедуры 3,5–4 ч) на аппарате «Althin-1000» с использованием полисульфоновых мембран, ацетатного или бикарбонатного диализирующего раствора.

Группы больных были сопоставимы по адек-

ватности диализного лечения (среднее значение  $\text{Kt/V} = 1,09 \pm 0,21$  и  $1,15 \pm 0,22$  соответственно в I и II группах). Расчет выживаемости больных проводился по методу Каплан–Майера.

## Результаты и их обсуждение

Было показано, что сохраняющаяся у больных ХПН на ГД гиперфосфатемия ( $\text{P} > 6 \text{ мг\%}$ ) имеет неблагоприятное прогностическое значение (рис. 1).

У 65% больных I группы определялось высокое ( $>70$ ) среднее значение произведения  $\text{Ca} \times \text{P}$  (табл. 1). Высокий уровень произведения  $\text{Ca} \times \text{P}$  у этих больных объяснялся быстрым повышением плазменного содержания  $\text{P}$  при относительно нормальном плазменном уровне общего  $\text{Ca}$  и сниженном уровне ионизированного  $\text{Ca}$ . Во II группе больных среднее значение произведения  $\text{Ca} \times \text{P}$  находилось в пределах нормальных значений.

Число больных, получавших фосфорсвязывающие препараты (ФСП) находилось больше в I группе, чем во II, однако больные I группы принимали преимущественно альмагель, в то время как подавляющее количество больных II группы – карбонат  $\text{Ca}$ . Число больных, получавших витамин  $\text{D}_3$  находилось также больше в I группе, чем во II (38,3% против 9,3%). Кальцификаты в аорте, коронарных сосудах, сердечных клапанах и проводящей системе сердца выявлены у 35% больных I группы и только в 12,5% больных II группы (табл. 1). В периферических сосудах кальцификаты обнаружены преимущественно в медиальной оболочке в отличие от атеросклеротических бляшек, локализующихся в интима. Сравнимые группы различались и по другим проявлениям выраженного вторичного гиперпаратиреоза. Так, среди больных I группы у 16,4% выявлены аденомы паращитовидных желез, у 15% больных – боли в костях и у 6,3% больных – патологические переломы

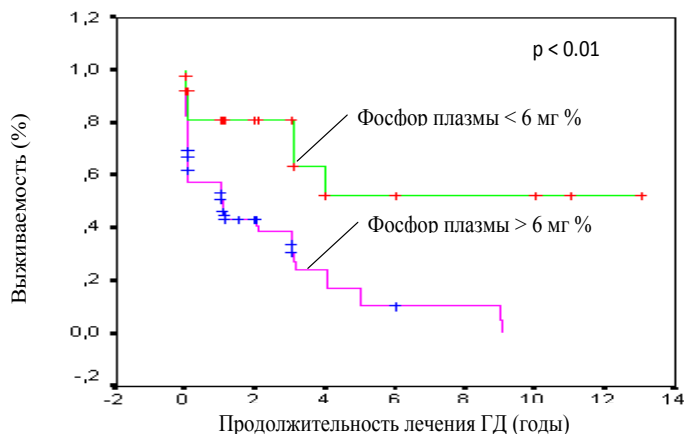


Рис. 1. Выживаемость больных ХПН на хроническом ГД в зависимости от выраженности гиперфосфатемии. Здесь и далее (рис. 2–7): различия между I и II группой достоверны ( $p < 0,01$ )

Таблица 1

## Состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных ХПН на хроническом ГД

	Р плазмы (мг%)	Общий Са плазмы (мг%)	Ионизированный Са плазмы (ммоль/л)	Произведение Са × Р	Число больных, получавших		Частота уремического гиперпаратиреоза (%)		
					витамин Д <sub>3</sub> (%)	альмагель (%)	СаСО <sub>3</sub> (%)	Кальцификаты	Аденомы паращитовидных желез
I (n = 82)	7,4 ± 1,54	9,36 ± 1,33	1,08 ± 0,38	68,5 ± 16,0	38,3	39	22	35	16,4
II (n = 43)	4,8 ± 0,88	8,77 ± 0,94	1,05 ± 0,52	39,7 ± 6,83	9,3	14	34,9	12,5	0
p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001

p – достоверность различий между сравниваемыми показателями в группах больных (при p < 0,05 различия статистически достоверны).

Таблица 2

## Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХПН с гиперфосфатемией на хроническом ГД

	АГ (по рт. ст.)	ИБС (%)	Аритмия (%)	ГЛЖ (%)	ОСН (%)	ЗСН (%)	ОНМК (%)
I (n = 82)	АД сист. 185,2 ± 10,9 АД диаст. 102,5 ± 5,02	58,5	26,8	92,1	68,3	65,4	16,3
II (n = 43)	АД сист. 153,0 ± 8,9 АД диаст. 90,1 ± 3,68	32,5	7	66,7	16	27	2,3
p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001

Условные обозначения: АД – артериальное давление; ОСН – острая сердечная недостаточность; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; p – достоверность различий между сравниваемыми показателями в двух группах больных.

костей. В то же время во II группе больных боли в костях регистрировались у 2, а патологические переломы – у 1. Аденоматозных изменений паращитовидных желез у больных II группы не наблюдалось. В связи с этим можно предположить, что большая частота ССЗ в I группе связана как с гиперфосфатемией, так и с повреждающим миокард действием паратгормона (ПТГ).

ИБС и ее осложнения существенно чаще наблюдали среди диализных больных I группы (табл. 2), у которых так же более часто выявляли гипертриглицеридемию (в 53% случаев в I, против в 18,2% – во II группе; p < 0,05). У больных I группы выявлена статистически значимая положительная корреляция между выраженностью гиперфосфатемии (P > 6 мг%) и степенью (в процентах) сужения просвета общей коронарной артерии: увеличение соотношения стенка/просвет (рис. 2). Двое из них умерло от сердечной недостаточности. При аутопсии у них выявили выраженную кальцификацию коронарных бляшек с некрозом сердцевинной бляшки и ее изъязвлением и образованием тромбов.

Аритмии зарегистрированы у 26,8% больных в I группе и только у 7% больных во II группе (табл. 2). При анализе причин аритмий оказалось, что у больных II группы они были связаны преимущественно с быстрым снижением плазменной концентрации калия во время процедур ГД (2 из них получали сердечные гликозиды). У больных I группы выявлена статистически значимая положительная корреляция между выраженностью гиперфосфатемии (P > 6 мг%) и частотой нарушений внутрижелудочковой проводимости (рис. 3). Кальцификаты в проводящей системе миокарда были выявлены у 3 больных I группы, внезапно умерших от некупируемых нарушений сердечного ритма.

ГЛЖ выявлена у 92,1% больных в I группе и у 66,7% больных во II группе (табл. 2). Обнаружена прямая

статистически значимая корреляционная взаимосвязь между степенью гипертрофии задней стенки левого желудочка и выраженностью гиперфосфатемии (рис. 4), а также между высоким произведением Са × Р (>70) и частотой случаев гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Развитие ГКМП являлось наряду с ИБС основной причиной сердечной недостаточности у наблюдаемых нами больных. У 10 больных I группы регистрировался гиперкинетический тип кровообращения (повышенный минутный объем при нормальном ОПС), обусловленный стойкой анемией, плохо поддающейся коррекции эритроцитом. В то же время получены данные о роли гиперфосфатемии в формировании этого типа нарушения гемодинамики [4]. У всех этих 10 больных концентрическая гипертрофия

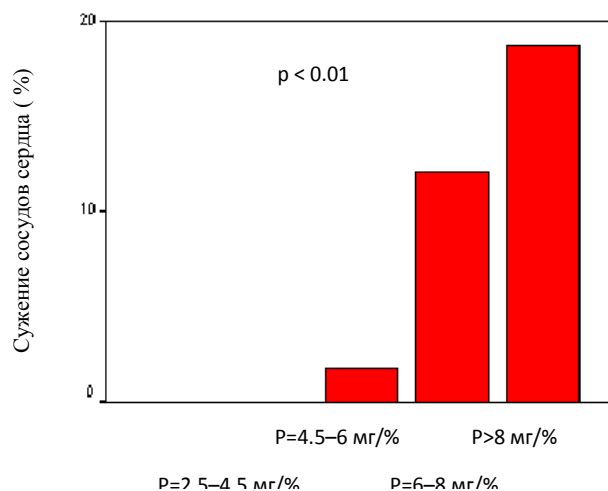
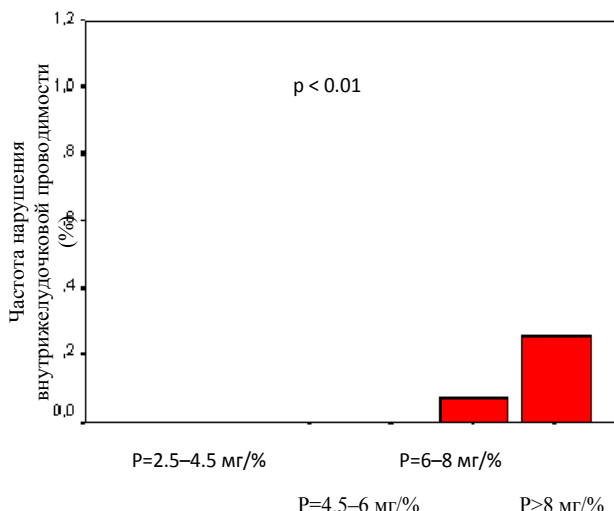
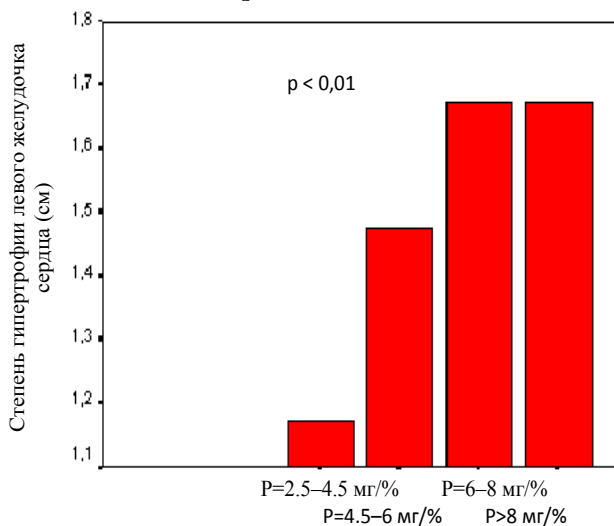


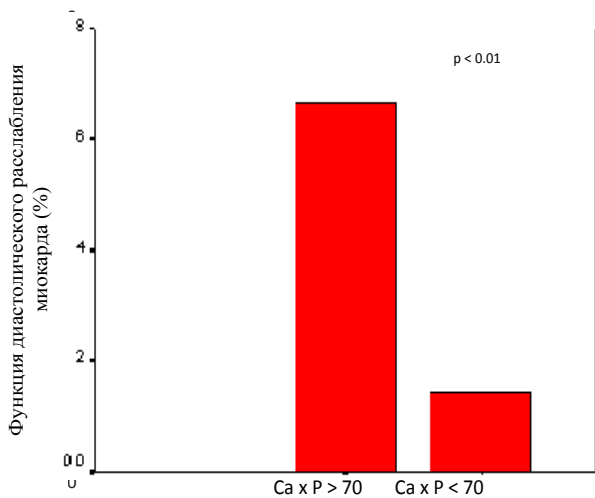
Рис. 2. Зависимость степени сужения (в процентах) общей коронарной артерии от уровня P плазмы у больных ХПН на хроническом ГД



**Рис. 3. Зависимость частоты нарушения внутрижелудочковой проводимости от уровня P плазмы у больных ХПН на хроническом ГД**



**Рис. 4. Зависимость степени гипертрофии задней стенки левого желудочка сердца от уровня P плазмы у больных ХПН на хроническом ГД**



**Рис. 5. Зависимость выраженности нарушения функции диастолического расслабления миокарда от величины произведения Ca x P у больных ХПН на хроническом ГД**

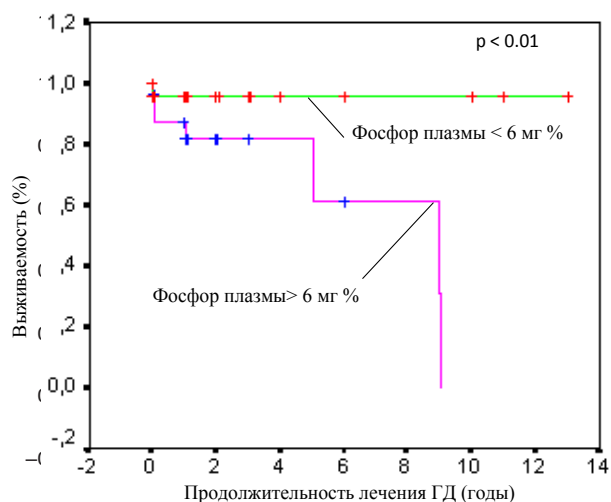
ЛЖ трансформировалась в смешанную (утолщение стенок со значительной дилатацией его полости) с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), характеризующейся присоединением синдиализной гипотонии. У 9 из них коррекция гиперфосфатемии привела к восстановлению чувствительности к эритростиму. В дальнейшем на фоне повышения уровня гемоглобина (выше 100 г/л) у всех этих больных отмечалось уменьшение дилатации ЛЖ и исчезновение или уменьшение эпизодов синдиализной гипотонии. Один больной умер от сердечной недостаточности, развившейся в результате ДКМП и прогрессирования ИБС.

Нами установлено, что в группе больных с гиперфосфатемией по сравнению с больными, имеющими нормальное или умеренно повышенное содержание фосфора в плазме, риск смерти от застойной сердечной недостаточности был выше на 40% (рис. 6, 7), а риск внезапной смерти – выше на 26%. Кроме того, у больных с гиперфосфатемией на 34% выше риск смерти от других кардиальных причин и на 39% выше риск смерти от цереброваскулярных осложнений, нежели у больных с нормофосфатемией.

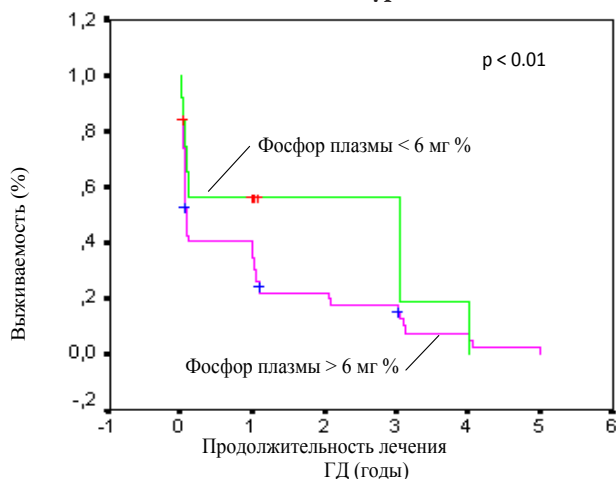
Гиперфосфатемия, усугубляющая гиперкинетический тип кровообращения, вызывающая кальцификацию сосудов с потерей эластичности сосудистой стенки, в конечном итоге создает предпосылки для усиления систолической АГ. Среди наблюдаемых нами больных частота гипертонии в I группе была в 1,8–2 раза выше, чем во II. Более того, средние уровни систолического и среднего давления крови были статистически значимо выше у больных I группы в сравнении с этими показателями во II группе (табл. 2).

Среди причин более высокого плазменного содержания P у больных в I группе могут обсуждаться: более частое использование витамина D<sub>3</sub> и альмагеля, менее высокая эффективность ГД (судя по Kt/V, хотя различия не достигают статистически значимых величин), приводящая к более низкому диализному клиренсу P. Более частое применение препаратов витамина D<sub>3</sub> в I группе было оправданным, учитывая высокую частоту уремического гиперпаратиреоза у больных этой группы. Однако длительное применение витамина D<sub>3</sub> часто осложняется гиперфосфатемией и гиперкальциемией за счет усиления всасывания Ca и P в желудочно-кишечном тракте.

По нашим данным, снижение ССЗ на ГД во многом связано с контролем за уровнем P крови и с замедлением прогрессирования гиперпаратиреоза. Для контроля за уровнем фосфатов крови использование солей алюминия (Al) нежелательно. Для этой цели следует применять карбонат кальция (CaCO<sub>3</sub>). Однако необходимо учитывать, что на стандартной белковой диете (1–1,2 г/кг/день) эффективны только высокие дозы CaCO<sub>3</sub> (9–10 г/день). Длительное применение таких доз CaCO<sub>3</sub> осложняется гиперкальциемией в 60% случаев [6, 9]. Перспективны новые ФСП, не содержащие Al и Ca – севеламер гидрохлорид (ренагель) [5], полимальтозный комплекс железа, цитрат железа [11], карбонат ланана [12]. Эффективно также увеличение диализного клиренса фосфатов с использованием ежедневного дневного или ночного ГД, ГДФ [10]. Для профилактики метастатической кальцификации



**Рис. 6.** Выживаемость больных ХПН на хроническом ГД без признаков застойной сердечно-сосудистой недостаточности в зависимости от уровня Р плазмы



**Рис. 7.** Выживаемость больных ХПН с застойной сердечно-сосудистой недостаточностью на хроническом ГД в зависимости от уровня Р плазмы

необходимо мониторировать произведение  $\text{Ca} \times \text{P}$  (желательно удерживать  $< 55$ ), сывороточный уровень интактного ПТГ (100–200 пг/мл), кислотно-щелочной состав крови (опасность алкалоза) [15]. При лечении гиперпаратиреоза вместо кальцитриола начали применять аналоги витамина  $\text{D}_2$ : доксикальциферол, парикальцитол, которые также эффективно контролируют секрецию ПТГ, но вызывают гиперкальциемию и гиперфосфатемию в 10 раз реже [14]. Фармацевтической компанией «Амджен» («Amgen») разработаны новые препараты – кальцимитетики, которые действуют как модуляторы кальциевых рецепторов клеток паращитовидных желез. Предварительные исследования показали, что кальцимитетики эффективно снижают уровень интактного ПТГ при незначительных изменениях плазменного уровня  $\text{Ca}$  и  $\text{P}$  [3].

## Выводы

1. Гиперкальциемия является самостоятельным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз: ускоряет прогрессирование ИБС, усугубляет систолическую гипертензию и ГЛЖ, повышает риск развития аритмий, а также острой и застойной сердечной недостаточности.
2. Для профилактики гиперфосфатемии необходимо применение высоких доз  $\text{CaCO}_3$ , интенсификация режима ГД (увеличение  $\text{Kt/V}$ ).
3. С целью профилактики метастатической кальцификации необходимо мониторирование произведения  $\text{Ca} \times \text{P}$ , уровня интактного ПТГ, показателей КЩС крови (опасность алкалоза), перспективно применение не содержащих  $\text{Ca}$  и  $\text{Al}$  ФСП (ренагель, полимальтозный комплекс железа и др.), а также синтетических аналогов витамина  $\text{D}_2$ .

## Литература

1. Волгина Г.В., Перепечных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2000; 2; 4: 32–38.
2. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен. *Нефрология*. Под ред. И.Е. Тареевой. М., 2000: 62–75.
3. Шанар Ж. (перевод с англ.) Новые подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью: роль кальцимитетиков. *Нефрология и диализ* 2001; 3; 2: 292–295.
4. Amann K, Gross M-L, London G.M. et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1990; 14: 2085–2087.
5. Amin N. The impact of improved phosphorus control: use of sevelamer hydrochloride in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 340–345.
6. Arad Y, Spadaro LA, Roth M. et al. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coronary Artery Dis.* 1998; 9: 513–518.
7. Buckalew VM, Berg RL, Wang S. et al. Prevalents of hypertension in 1975 subjects with chronic renal disease: the modification of Diet in renal disease study baseline cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 811–821.
8. Brancaccio D, Tetta C, Gallieni M. et al. Inflammation, CRF, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a «liaison dangereuse». *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17: 201–203.
9. Coladonato JA, Szczech LA, Friedman EA. et al. Does calcium kill ESRD patients – the skeptics perspective. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17: 229–232.
10. Druke TB. Foreword: Extraskeletal calcification in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17: 330–331.
11. Hsu C.N., Patel S.R. New phosphate binding agents: ferric compounds. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1274–1280.
12. Hutchison AJ. Calcitriol, lanthanum carbonate, and other new phosphate binders in the management of renal osteodystrophy. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19: 408–412.
13. Locatelli F, Marcelli D., Conte F. et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol. Dial. Transplant* 2000; 15 [Suppl. 5]: 69–80.
14. Martin KJ, Gonzales EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 1430–1436.
15. Salusky LB, Godman W.G. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17: 336–339.