

Возможности диетического контроля гиперфосфатемии при ХБП

(Обзор литературы)

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАПО

Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Possibility of dietary control of hyperphosphatemia in CKD

Review

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

Department of Nephrology and Haemodialysis of the Russian Academy

of Postgraduate Medical education, Ministry of Health, Moscow

Ключевые слова: гиперфосфатемия, диета, хроническая болезнь почек

В обзоре литературы приводятся данные о возможностях диетической коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП на заместительной почечной терапии и на преддиализных стадиях нефропатий. Основное внимание уделяется выбору продуктов с низким соотношением фосфата к белку (Pi/P, мг/г), роли пищевых добавок и лекарственного уменьшения абсорбции фосфата в желудочно-кишечном тракте.

In the review the capacity of dietary control of hyperphosphatemia in patients with CKD on dialysis and at predialysis stages of nephropathy are discussed. The review mainly focuses on the food with a low ratio of phosphate to the protein (Pi/P, mg/g), the role of food additives and drugs in the reduction of phosphate adsorption in the gastrointestinal tract.

Key words: hyperphosphatemia, dietary control, chronic kidney disease

Введение

У больных с преддиализной ХПН и на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гиперфосфатемия ассоциирована с многочисленными неблагоприятными исходами, включая повышение секреции паратгормона (ПТГ) и развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), усиление эктопической кальцификации с отложением кальция фосфата в клапанах сердца и media сосудов (склероз Mönckenberg'a) с увеличением их жесткости и последующей диастолической дисфункцией миокарда, а также с возрастанием сердечно-сосудистой и общей летальности [1, 66, 69]. Неблагоприятное влияние фосфата на сердечно-сосудистую систему обнаружено и у пациентов без нарушения функции почек [20], а М. Tonelli и соавт. [70] выявили у больных с ИБС прямую зависимость между уровнем

фосфата в сыворотке, даже в пределах нормальных значений, и летальностью, обусловленную, по мнению авторов, влиянием оксидантного стресса и эндотелиальной дисфункцией.

Основным регулятором метаболизма фосфатов в организме является ПТГ. Повышение ПТГ в сыворотке констатируется у больных при СКФ 60-55 мл/мин (III стадия ХБП) и не в последнюю очередь за счет стабилизации фосфором матричной РНК ПТГ, с которой «печатаются» новые молекулы гормона [46]. Назначение гипофосфатной диеты предупреждает повышение ПТГ; в противном случае развивающийся ВГПТ индуцирует усиление эктопической кальцификации и повышение сердечно-сосудистой летальности как у пациентов на ЗПТ [6, 29], так и наряду с протеинурией и нецелевыми значениями АД ускоряет прогрессирование нефропатии у больных с преддиализной ХПН [2, 13, 44, 47, 68].

*Адрес для переписки: профессор Ермоленко Валентин Михайлович. Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.5, ГКБ им. С.П. Боткина, корп. 20
E-mail: nephrology@mail.ru*

У больных с додиализной ХПН (III-IV стадии ХБП) на малобелковой диете при ограничении пищевой нагрузки фосфатом снижалась скорость прогрессирования почечной недостаточности [4], а при *post hoc* анализе результатов исследования REIN выяснилось, что повышение фосфора сыворотки на 1 мг/дл увеличивает риск прогрессирования на 85% и снижает нефропротективный эффект рамиприла: при уровне P_i более 4,5 мг/дл рамиприл практически не замедлял прогрессирование нефропатии [75]. Экспериментальные исследования соответствуют клиническим данным. У мышей после субтотальной нефрэктомии ограничение потребления фосфора предупреждало появление протеинурии, кальцификации сосудов почек, дальнейшее ухудшение их функции и повышало выживаемость [24].

На более ранних стадиях ХБП отсутствие у больных гиперфосфатемии обусловлено возрастанием в сыворотке уровня обладающего фосфатурическим действием фактора роста фибробластов 23 (FGF23), повышающего экскрецию фосфатов через уменьшение числа молекул ассоциированного с Na транспортера фосфата (Na/Pi2a) на апикальной мембране эпителия проксимальных канальцев, с участием которого в норме реабсорбируется до 70% профильтрованного фосфата. С другой стороны, повышение в сыворотке FGF23, ингибируя активность 1α -гидроксилазы, снижает продукцию кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), дефицит которого индуцирует развитие ВГПТ. Кальцитриол, как и другие метаболиты витамина D, исключая парикальцитол (селективный активатор рецепторов витамина D) активирует на апикальной мембране энтероцитов Na/Pi2b, повышая тем самым абсорбцию фосфата в тонком кишечнике. Поэтому риск усугубить гиперфосфатемию ограничивает медикаментозное восполнение дефицита кальцитриола у больных с нарушенной функцией почек, хотя коррекция гиперфосфатемии способна улучшить жизненный прогноз больных с ХБП.

Существуют различные способы контроля гиперфосфатемии, включая уменьшение потребления фосфора с пищей, интенсификацию диализа у больных на ЗПТ, применение фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) – веществ, связывающих фосфор в желудочно-кишечном тракте, предупреждая его кишечную абсорбцию, а также назначение ниацина и его метаболитов, снижающих активность Na/Pi2b, ингибирующих в значительной степени кишечное всасывание фосфата.

Практически 100% больных, которым ЗПТ проводится посредством стандартного гемодиализа, вынуждены принимать ФСП, в том числе не содержащие солей кальция, поскольку рекомендуемая доза карбоната (не более 3 г/сут или 1500 мг элементарного Ca) или ацетата кальция часто не снижают в должной мере уровень фосфата в сыворотке. Не содержащие кальций ФСП – севеламер и карбонат

лантана в основном по экономическим причинам недоступны во многих регионах. В центрах гемодиализа этих регионов патогенетическая терапия ВГПТ метаболитами витамина D часто невозможна из-за персистирующей гиперфосфатемии, и единственным методом лечения вынужденно является паратиреоидэктомия, которая во многих странах выполняется существенно реже, чем в России.

С учетом вышесказанного, обсуждение возможностей диетической коррекции гиперфосфатемии является актуальным, и это еще недостаточно практикуется в России.

Метаболизм фосфата и малобелковая диета

В современных евро-американских диетах содержание фосфата в зависимости от возраста колеблется от 700 до 1250 мг/сут [9, 22], из которых в тонком кишечнике всасывается от 40 до 60% (в 12-перстной кишке – 35%, в тощей кишке – 25% и в подвздошной кишке – 40%). Из абсорбированного в тонком кишечнике фосфора примерно 800 мг поступает в обменный пул (в клетки – 70%, в скелет – 29% и в сыворотку – менее 1%). В скелете фосфор участвует в процессах минерализации, а другими путями выхода из пула являются экскреция с мочой и элиминация через кишечник. В ежедневном поддержании уровня фосфора в сыворотке основную роль играют почки [65]. При нарушении способности почек экскретировать фосфор (IV-V ст. ХБП) его баланс становится положительным и развивается гиперфосфатемия [14, 58].

Фосфор – биологически активный элемент и в природе встречается исключительно в анионной форме PO_4 . В скелете и зубах (основные депо фосфора в организме) PO_4 совместно с кальцием образуют кристаллы гидроксиапатита. В клетках фосфор присутствует в виде фосфолипидов, являющихся основными структурными компонентами клеточных мембран, АТФ, креатинфосфата и 2,3-дифосфоглицерата, который, связываясь с гемоглобином, облегчает поступление кислорода в ткани. PO_4 является также элементом нуклеиновых кислот, различных ферментов, гормонов, важнейшей сигнальной молекулой.

Будучи внутриклеточным элементом, фосфор поступает в организм млекопитающих совместно с белком в органической форме. В тонком кишечнике органический фосфор гидролизует [33] и всасывается в виде неорганического фосфата (P_i). Таким образом, основным поставщиком пищевого фосфора являются продукты, содержащие животные белки, в то время как в растительных белках содержание фосфора существенно меньше, а во фруктах и овощах количество органического фосфора ничтожно. Абсорбция в кишечнике фосфата растительного происхождения в 2 раза меньше, чем из животного белка, что обусловлено его внутрикле-

точным накоплением в виде фитатов [8, 53], и, поскольку у человека отсутствует фитаза, биодоступность фосфора из растительного белка на 50% ниже, чем из животного [21]. Даже при потреблении богатых фосфором растительных продуктов, например, бобовых, абсорбция фосфата на 1 г растительного белка остается ниже, чем на 1 г животного протеина [61], а экскреция с мочой фосфата при потреблении животного белка более высокая, чем при потреблении растительного [31]. Следует, однако, учитывать, что биологическая ценность животного белка выше, чем растительного, и ограничение животного белка чревато нутритивными расстройствами.

Чтобы уменьшить потребление фосфора, G. Riccoli и соавт. [49] предложили сочетать вегетарианскую малобелковую диету (0,6 г/кг) у больных с IV-V стадиями ХБП на консервативной терапии с приемом аминокислот (кетостерил 1 табл./10 кг массы тела). За 6 мес из 139 наблюдавшихся пациентов 40 были переведены на диализ, а у остальных годовая летальность составила 4%. Нарушения питания и других расстройств у больных не наблюдалось. Следовательно, уменьшить фосфатную нагрузку у больных с гиперфосфатемией возможно наполнением диеты овощами (за исключением бобовых), фруктами и растительным белком, желательно в сочетании с добавлением аминокислот и кетоаналогов, что в среднесрочной перспективе не вызывает нутритивных нарушений. Результаты исследования S. Moe и соавт. [42] свидетельствуют о том, что даже 7-дневный перевод больных с IV стадией ХБП (СКФ 32 мл/мин) на вегетарианскую диету приводил к снижению P_i (с 3,6 до 3,3 мг/дл) и уровня FGF23 в сыворотке, не оказывая заметного влияния на содержание кальция, ПТГ и ряд других показателей.

Определенным гипофосфатемическим эффектом обладает и средиземноморская диета, содержащая в избытке овощи, стручковые, фрукты, зерновой хлеб, оливковое масло, а также рыбу, немного насыщенных жиров и мяса и красное вино во время еды. X. Huang и соавт. [23] назначали эту диету 1110 мужчинам со СКФ менее 60 мл/мин. Соблюдали диету 43%, у которых значимо уменьшилось потребление фосфата и продукция эндогенных кислот. При наблюдении в течение 9,9 лет у этих больных смертность была на 23-25% ниже, чем у не придерживающихся диеты.

Пищевые добавки

Еще одним существенным источником поступления фосфора в организм являются пищевые добавки, содержащие фосфаты, которые придают пище дополнительные вкусовые качества, сохраняют ее свежесть в течение длительного времени и добавляются в самые разнообразные ежедневно потребляемые продукты, приобретаемые в продук-

товых магазинах. Так, согласно J. Leon и соавт. [36], содержащие фосфор пищевые добавки находились в 44% покупаемых продуктов, в том числе в 72% в свежемороженых, в 65% – в хлебе и хлебобулочных изделиях, в 54% – в супах и в 51% – в йогуртах. В среднем в продуктах с добавками содержание P_i было на 67 мг/дл выше, чем в продуктах без добавок. Суммарно эти добавки увеличивали потребление неорганического фосфата, абсорбция которого в кишечнике достигает 95%, на 736 мг/сут. По данным R. Bell и соавт. [5], перевод здоровых людей на питание продуктами с пищевыми добавками повышало суточное потребление фосфора с 979 до 2124 мг/сут.

C. Sullivan и соавт. [61] применяли в течение 3 мес продукты без добавок у 279 больных ХБП с исходным уровнем фосфора более 5,5 мг/дл. Содержание фосфора в сыворотке у этих больных снизилось на 1,6 мг/дл, однако стоимость продуктов с добавками была ниже (примерно на 2 американских доллара в сутки), а их приготовление было быстрее и проще.

Основными пищевыми добавками являются дикальция фосфат, динатрия фосфат, моносодиевый фосфат, натрия триполифосфат, тетранатрия пирофосфат, тринатрия фосфат, содержащие различное количество фосфата и добавляемых в различные продукты. Например, динатрия фосфат добавляется в хлеб, консервированное молоко, кремы, мороженое, детское питание. 62 мг фосфата содержит банка колы, 173 мг – 100 мл пива. Если в ранние 90-е гг. количество потребляемого фосфора с пищевыми добавками составляло 500 мг/сут, то в настоящее время это количество удвоилось [9, 62, 71]. Для снижения риска развития гиперфосфатемии у больных с ХБП необходимо, чтобы продаваемые продукты маркировались по пищевым добавкам и содержанию в них фосфора, но оптимальным является приготовление пищи из свежих продуктов в домашних условиях.

Фосфаты и ограничение потребления белка

Поскольку потребление фосфатов тесно связано с потреблением белка, оживленно дискутируется вопрос, может ли ограничение пищевых фосфатов отразиться на белковом статусе больных, в первую очередь находящихся на ЗПТ, которым рекомендуется употреблять не менее 1,2 г белка на 1 кг массы тел.

C. Shinaberger и соавт. проанализировали исходы лечения в течение 3 лет 30075 диализных больных и установили, что снижение в сыворотке фосфата, происходившее параллельно уменьшению pPNA (нормализованная скорость катаболизма белка) – показателя потребления белка, сопровождалось учащением летальных исходов, в то время как значение этого показателя 1,4 г/кг/сут, эквивалентное потреблению белка 1,5-1,6 г/кг/сут, обеспечивало максимальную выживаемость больных на гемоди-

лизе [56, 57], но значительно увеличивало фосфатную нагрузку. К. Lynch и соавт. [38] изучали в течение 5 лет потребление фосфата и выживаемость 1750 больных на хроническом диализе. Выживаемость оказалась наиболее высокой у потреблявших 1000-2000 мг/сут фосфата. У пациентов на фоне более строгого ограничения фосфата наблюдались сниженные стандартные показатели нутритивного статуса, что требовало назначения дополнительного питания. Таким образом, ограничение потребления фосфата автоматически уменьшает потребление белка, что неблагоприятно влияет на нутритивный статус и даже исходы лечения.

Не только пищевые добавки, но и разные белковые продукты содержат различные количества фосфата. Поэтому отношение фосфат/белок (P_i/P), которое может колебаться от 6,1 до 21,5 мг/г [55], позволяет подбирать продукты, удовлетворяющие белковые потребности больных, не нагружая их избытком фосфата. Например, в курином яйце в белке содержится 5 мг фосфора, в желтке – 65 мг, содержание белка почти одинаково – 3,6 и 2,6 г, а отношение фосфор/белок (мг/г) равно 1,4 и 24,7 [28]. В отечественной диетологии это отношение обозначается как фосфорно-белковый коэффициент.

L. Taylor и соавт. [64] 13 больным на программном гемодиализе назначали на 6 нед. диету, включавшую 8 унций (~ 225 г) пастеризованного куриного яичного белка в качестве источника протеина, содержащего 4 мг P_i/1 г белка. На фоне лечения содержание фосфора в сыворотке снизилось с 5,58 до 4,63 мг/дл (на 0,94 мг/дл), уровень альбумина вырос

на 0,19 мг/дл. Вкусовые качества продукта не вызвали отторжения у больных.

В то же время диеты, содержащие большие количества как белка, так и фосфата (отношение от <12 до ≥16) увеличивают риск летальных исходов. При отношении ≥16 риск смерти практически удваивался [47].

Логично, что источником белка у больных на ЗПП должны быть продукты, в которых отношение фосфор/белок минимально (табл. 1).

На основании тесной корреляции между потреблением белка и фосфора M. Voaz и S. Smetana [7] вывели специальное уравнение, позволяющее с большой точностью вычислить потребляемое количество фосфора: «Потребляемый P (мг) = 128 мг + 14 x потребляемый белок (г)». Аналогичное уравнение: «Потребляемый P (мг) = 78 мг + 11,8 x потребляемый белок (г)» было позднее предложено K. Kalantar-Zadeh с соавт. [28].

Среди содержащих белок продуктов наиболее низкое содержание фосфора (в среднем 11 мг/1 г белка) находится в белке куриных яиц. В свежем мясе ягнят, говядине, куриной грудке, лобстере отношение P_i/P колеблется от 5 до менее 10 мг/г. В продуктах из сои, лососе, масле земляного ореха, чизбургере это отношение равно 10-15 мг/1 г. В цельном яйце, замороженном мясе, молоке, сыре, грецких орехах, сосисках и продуктах быстрого питания отношение превышает 20 мг/1 г.

Бесспорно, контроль гиперфосфатемии наиболее успешно осуществляется в настоящее время ФСП, которые позволяют не только снизить, но

Таблица 1

Источник	Порция (мг)	Фосфат (мг/г)	Отношение фосфат/протеин	Кишечная абсорбция (%)
Органические продукты				
Животные белки				
обезжиренное молоко	225 г	247	29	от 40 до 60
йогурт обезжиренный	225 г	385	27	от 40 до 60
сыр, моцарелла; частично обезжиренный	28 г	131	20	от 40 до 60
яйцо	1 большое	86	14	от 40 до 60
говядина (приготовленная)	85 г	173	7	от 40 до 60
курица	85 г	155	8	от 40 до 60
индейка	85 г	173	8	от 40 до 60
рыба (палтус)	85 г	242	9,3	от 40 до 60
рыба (лосось)	85 г	282	13,4	от 40 до 60
Растительные белки				
хлеб из цельной пшеницы (непросеянной муки)	1 кусок	57	варьирует	от 10 до 30
хлеб обогащенный белый	1 кусок	25	варьирует	от 10 до 30
миндаль	340 г	134	23	от 10 до 30
арахис	28 г	107	15	от 10 до 30
чечевица (приготовленная)	½ чашки	178	20	от 10 до 30
шоколад	40 г	от 142 до 216	27	от 10 до 30
Неорганические продукты (добавки и консерванты)				
насыщенная углекислотой кола	340 г	40	не используется	от 80 до 100

* Модифицировано из J. León et al., 2013 [36]

и нередко нормализовать содержание фосфора в крови пациентов и уменьшить или предупредить эктопическую кальцификацию, включая коронарные артерии, увеличивая выживаемость больных [10, 19, 25]. Вместе с тем, у 56% больных на диализе уровень фосфора в крови превышает норму и вследствие некомплаентности пациентов, которым в среднем приходится принимать по 10-12 (вплоть до 19) различных препаратов [40, 67]. Практически половина из этих лекарственных средств приходится на ФСП [30], вызывающих нередко диспепсию. Столь интенсивная лекарственная нагрузка и ее нежелательные последствия ухудшают качество жизни больных [12]. Обсуждение различных аспектов применения ФСП не является темой данного сообщения, однако в настоящее время проводятся клинические испытания ряда новых ФСП, содержащих препараты железа (РА21 и цитрат железа), способных, как полагают, не только улучшить приверженность пациентов к приему этих препаратов, но и повысить ответ на лечение эпоэтинами [15, 73].

Снижение активности Na/Pi2b

Способность ниацина (витамина В3), используемого для лечения редкой в настоящее время пеллагры, снижать уровень холестерина в плазме установлена в 1955 г. [3], и с этого времени ниацин (никотиновая кислота) широко используется для профилактики и лечения атеросклероза, поскольку способен снижать холестерин ЛНП и содержание триглицеридов и повышать холестерин ЛНП в сыворотке крови. Позднее выяснилось, что ниацин и его циркулирующая форма – никотинамид способны предупреждать повышение уровня фосфора в сыворотке животных с уремией, ингибируя экспрессию Pi/Na2b транспортера на энтероцитах [17, 32].

У мышей с генетическим дефектом Npt2b, несмотря на выраженную уремию, уровень фосфора и содержание FGF23 в сыворотке были ниже, чем у генетически здоровых контрольных животных. Назначение ренагеля снижало уровень Pi, как у контрольных животных, так и у мышей с дефектным Npt2b, у которых развивалась высокообменная остеодистрофия. У контрольных животных севеламер не влиял на остеогенез [54].

О способности ниацина снижать Pi в сыворотке, в том числе у больных ХБП свидетельствуют данные ряда авторов [11, 16, 50, 51, 74]. D. Mascubbin и соавт. [39] наблюдали 1547 больных с дислипидемией, которым на длительный срок назначали ниацин пролонгированного действия, первоначально в дозе 1 г/сут, а через 4 недели дозу препарата удваивали. В результате 20-недельного лечения содержание фосфора в сыворотке снизилось в среднем на 0,4 мг/дл вне зависимости от исходной СКФ (<60 и >60 мл/мин), в том числе у пациентов со СКФ 30 мл/мин, страдавших ХБП.

В статье, озаглавленной «Ниацин и аналоги для контроля фосфатов на диализе – перспектива для развивающихся стран», K. Sampathkumar [50] привел результаты применения ниацина у диализных больных. В результате лечения у пациентов снизилось в сыворотке не только содержание фосфора и производство СахР, но и повысился уровень холестерина ЛВП. Y. Takahashi и соавт. [63] назначали никотинамид в начальной дозе 250 мг/сут на 12 нед. 65 больным на гемодиализе с исходным уровнем фосфора в сыворотке более 6,0 мг/дл. При хорошей переносимости дозу препарата удваивали. Фосфор сыворотки снизился с 6,9 до 5,4 мг/дл и вновь повысился до 6,7 мг/дл после отмены препарата. Несколько уменьшился уровень кальция и существенно – ППГ (с 230 до 150 нг/мл). Концентрация триглицеридов не изменилась, холестерина ЛВП повысилась (с 47,4 до 67,2 мг/дл), а холестерина ЛНП снизилась (с 78,9 до 70,1 мг/дл). У 45 пациентов прием никотиамида вызывал диарею и у 1 больного – тромбоцитопению, но число тромбоцитов в крови через 2 нед. после отмены препарата повысилось даже выше исходного уровня.

По данным D. Müller и соавт. [43], у 70 больных, включая 20 пациентов на диализе, в результате 12-недельного лечения ниацином (ниаспаном) в средней дозе 1470 мг содержание в сыворотке фосфора снизилось с 7,2 до 5,9 мг/дл, а уровень холестерина ЛВП повысился с 40 до 59 мг/дл. Следует, однако, иметь в виду, что в отличие от субъектов общей популяции, ЛВП, при уремии трансформируясь в другие частицы, способны усугублять эндотелиальную дисфункцию и оказывать провоспалительные эффекты [60].

Другие методы коррекции гиперфосфатемии

Большое значение для контроля гиперфосфатемии имеет остаточная функция почек. Во всяком случае, у 68% из 293 диализных пациентов с диурезом ≥ 100 мл/сут уровень фосфора в сыворотке был 3,5-5,5 мг/дл и только у 46% пациентов с анурией (диурез ≤ 100 мл/сут) [48]. Сохранение остаточного диуреза имеет значение не только для элиминации фосфора, но и облегчает поддержание водного баланса.

Элиминация фосфора во время процедуры ГД, согласно псевдо-односекторной модели J. Leypoldt, 2013 [37], происходит прямо из центрального объема распределения, соответствующего объему внеклеточной жидкости (13,6%) и мобилизации фосфата из очень большого внутриклеточного сектора.

Мобилизационный клиренс (МК) у 774 больных из РКИ НЕМО составлял 87 мл/мин, постдиализный центральный объем распределения (ЦОР) – 9,4 л. МК был выше у мужчин и, как и ЦОР, положительно коррелировал с массой тела больного. Отрицательная корреляция обнаружена с со-

держанием фосфата в сыворотке до ГД. ЦОР коррелировал с возрастом. Авторы считают, что МК во время процедуры ГД выше при более низкой исходной (до процедуры) концентрации P в сыворотке и выше у мужчин, чем у женщин.

Таким образом, элиминация фосфата из внутриклеточного сектора во время ГД происходит быстрее у мужчин и при более низких значениях фосфата в преддиализный период.

Фосфор наиболее интенсивно выводится из организма в первые 60-90 мин процедуры, но по мере уменьшения концентрационного градиента его выведение уменьшается, что объясняется замедленным поступлением фосфора из клеток в кровотоки. По окончании процедуры уровень фосфора в сыворотке быстро достигает 80% от исходных значений (rebound-феномен) [34, 59]. В то же время, удлинение стандартного 4-часового гемодиализа на 1 час повышает выведение фосфата с 923 до 1127 мг [21]. Во время стандартной процедуры гемодиализа элиминируется от 600 до 1200 мг фосфора (от 1800 до 3600 мг/нед). У больных на ПАПД выведение фосфора существенно ниже: от 300 до 360 мг/сут (2100-2520 мг/нед).

Коррекция гиперфосфатемии требует определенных усилий не только от врачей, но и от больного. В первую очередь им следует изучить набор продуктов, содержащих в полноценном белке минимальное количество фосфата (отношение P_i мг/P г не более 5-10). Необходимо уделять внимание самостоятельному приготовлению пищи из свежих продуктов, хотя они обычно дороже готовых. В случае приобретения продуктов в торговых точках следует обращать внимание на содержание пищевых добавок, если таковые имеются. Исключить из рациона напитки, не содержащие белка, но большое количество фосфатов (кола, некоторые сорта пива). Врачи-диетологи должны контролировать соблюдение больными соответствующей диеты путем периодически проводимых опросов с использованием специальной анкеты и определения nPCR, бороться с «пищевой усталостью» – однообразием рациона с использованием красочных иллюстраций блюд, которые можно приготовить из разрешенных продуктов. Т. Мауне и соавт. [41], используя в течение 6 мес аналогичную программу, сумели увеличить на 10% число больных с фосфором сыворотки менее 5,5 мг/дл (общее количество пациентов 702) и на 5% – число пациентов с уровнем ППГ от 150 до 300 мкг/мл.

В заключение приведем некоторые рекомендации по потреблению фосфора больными с преддиализными стадиями ХБП и целевые уровни P_i в сыворотке.

J. Korple [35] рекомендовал больным со СКФ от 25 до 70 мл/мин, как и пациентам с быстрым прогрессированием нефропатии, находится на мало-белковой диете, потребляя 8-10 мг фосфата на 1 кг

массы тела в сутки. Этим пациентам можно не назначать ФСП, пока не повысилось содержание фосфора в сыворотке, но по современным представлениям, показанием к назначению ФСП должно служить не повышение в крови фосфора, а FGF23 [26]. Повышение уровня FGF23 считают пусковым фактором развития ренальной остео дистрофии [27, 72], что отчасти подтверждается данными Fang Y. и соавт. (2014) [18], обнаруживших изменение функции остеоцитов у мышцей с повреждением почек, соответствующих II стадии ХБП у человека. Больные с СКФ менее 25 мл/мин должны потреблять 5-10 мг/кг/сут фосфата, но дополнительно получать ФСП, если повышается фосфор сыворотки. У больных с СКФ менее 15 мл/мин, несмотря на снижение фракционной реабсорбции фосфата, без приема ФСП проблематично не допустить развитие гиперфосфатемии. Исключением являются пациенты с потреблением 20,0 г белка в сутки и добавлением незаменимых аминокислот (кетостерила). Потребление фосфора у таких пациентов снижено до 4-6 мг/кг/сут.

Согласно KDOQI [67], содержание фосфора в сыворотке должно поддерживаться на уровне 2,7-4,6 мг/дл у больных с ХБП III-IV стадии и 3,5-5,5 мг/дл у пациентов с V стадией ХБП.

Заключение

Таким образом, коррекция гиперфосфатемии у больных IV и V стадией ХБП является важной и еще не решенной проблемой. Во многих регионах, где отсутствуют современные ФСП, единственным средством, используемым для лечения гиперфосфатемии, особенно у пациентов с ВГПТ, остается кальций карбонат. Его использование в рекомендуемых дозах (1,5 г/сут элементарного кальция) часто не позволяет достичь целевых значений фосфора в сыворотке крови.

В то же время, частичного снижения уровня фосфора в сыворотке можно добиться не только ограничением потребления белка, что неприемлемо для диализных больных, но и правильно составленной диетой, включающей белковые продукты с невысоким фосфорно-белковым коэффициентом (отношение 1 г фосфата/1 г белка менее 10-12) и белковые продукты без пищевых добавок, обычно содержащих избыток фосфора.

Перспективным, как свидетельствуют данные литературы, является использование никотиновой кислоты и ее дериватов в качестве ингибиторов Na/ P_i транспортеров на апикальной мембране энтероцитов. Одновременно никотиновая кислота и никотинамид, не вызывая серьезных побочных явлений, улучшают липидный профиль и, в отличие от некоторых ФСП, не усугубляют кальцификацию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Земченко А.Ю., Герасимчук Р.П., Вишневский К.А., Земченко Г.А. Гиперфосфатемия у пациентов с хронической болезнью почек на диализе: риски и возможности коррекции // Клиническая нефрология. 2013. N 4. С. 13-20.
2. Adeniyi K.L., Sisonick D.S., Ix J.H. et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD // J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 381-387.
3. Altschul R., Hoffer A., Stephen J.D. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man // Arch Biochem Biophys. 1955. Vol. 54. P. 558-589.
4. Barsotti G., Morelli E., Giannoni A. et al. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial // Kidney Int Suppl. 1983. Vol. 16. P. S278-284.
5. Bell R.R., Draper H.H., Tzeng D.Y. et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives // J Nutr. 1977. Vol. 107. P. 42-50.
6. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis // J Am Soc Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 2208-2218.
7. Boaz M., Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake // J Am Diet Assoc. 1996. Vol. 96. P. 1268-1270.
8. Bohn L., Meyer A.S., Rasmussen S.K. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding // J Zhejiang Univ Sci B. 2008. Vol. 9. P. 165-191.
9. Calvo M.S., Park Y.K. Changing phosphorus content of the U.S. diet: potential for adverse effects on bone // J Nutr. 1996. Vol. 126 (Suppl 4). P. 1168S-1180S.
10. Cannata-Andía J.B., Fernández-Martín J.L., Locatelli F. et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality // Kidney Int. 2013. Vol. 84. P. 998-1008.
11. Cheng S.C., Young D.O., Huang Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients // Clin J Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1131-1138.
12. Chiu Y.W., Teitelbaum I., Misra M. et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 1089-1096.
13. Cozzolino M., Gentile G., Mazzaferro S. et al. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis // Am J Kidney Dis. 2013. Vol. 62. P. 984-992.
14. Craver L., Marvo M.P., Sarro F. et al. Mineral metabolism influences pulse pressure increase provoked by chronic kidney disease // Clin Nephrol. 2007. Vol. 68. P. 87-92.
15. Dnyer J.P., Sika M., Schulman G. et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial // Am J Kidney Dis. 2013. Vol. 61. P. 759-766.
16. Edalat-Nejad M., Zameni F., Talaie A. The effect of niacin on serum phosphorus levels in dialysis patients // Indian J Nephrol. 2012. Vol. 22. P. 174-178.
17. Eto N., Miyata Y., Ohno H., Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphatemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure // Nephrol Dial Transplant. 2005. Vol. 20. P. 1378-1384.
18. Fang Y., Ginsberg C., Sugatani T. et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification // Kidney Int. 2014. Vol. 85. P. 142-150.
19. Finch J.L., Lee D.H., Liapis H. et al. Phosphate restriction significantly reduces mortality in uremic rats with established vascular calcification // Kidney Int. 2013. Vol. 84. P. 1145-1153.
20. Foley R.N. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 1136-1139.
21. Gutzwiller J.P., Schneditz D., Huber A.R. et al. Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose // Nephrol Dial Transplant. 2002. Vol. 17. P. 1037-1044.
22. Hruska K.A., Mathew S., Lund R. et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease // Kidney Int. 2008. Vol. 74. P. 148-157.
23. Huang X., Jiménez-Moleón J.J., Lindholm B. et al. Mediterranean diet, kidney function, and mortality in men with CKD // Clin J Am Soc Nephrol. 2013. Vol. 8. P. 1548-1555.
24. Ibel L.S., Alfrey A.C., Haut L., Huffer W.E. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate // N Engl J Med. 1978. Vol. 19. P. 122-126.
25. Isakova T., Gutiérrez O.M., Chang Y. et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis // J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 388-396.
26. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // Kidney Int. 2011. Vol. 79. P. 1370-1378.
27. Isakova T., Wolf M.S. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? // Kidney Int. 2010. Vol. 78. P. 947-949.
28. Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R. et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 5. P. 519-30.
29. Kalantar-Zadeh K., Kuvae N., Regidor D.L. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients // Kidney Int. 2006. Vol. 70. P. 771-780.
30. Karamanidou C., Clatworthy J., Weinman J., Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease // BMC Nephrol. 2008. Vol. 9. P. 2.
31. Karp H.J., Vaibia K.P., Kärkkäinen M.U. et al. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach // Calcif Tissue Int. 2007. Vol. 80. P. 251-258.
32. Katai K., Tanaka H., Tatsumi S. et al. Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate co-transport activity in rat small intestine // Nephrol Dial Transplant. 1999. Vol. 14. P. 1195-1201.
33. Kaye L.H., D'Argenio D.Z., Meyer J.H. et al. Analysis of segmental phosphate absorption in intact rats. A compartmental analysis approach // J Clin Invest. 1993. Vol. 91. P. 915-922.
34. Kooienga L. Phosphorus balance with daily dialysis // Semin Dial. 2007. Vol. 20. P. 342-345.
35. Kopple J.D., Massry S.G. Kopple and Massry's Nutritional Management of Renal Disease // 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
36. Leon J.B., Sullivan C.M., Sehgal A.R. The prevalence of phosphorus-containing food additives in top-selling foods in grocery stores // J Ren Nutr. 2013. Vol. 23. P. 265-270.
37. Leyboldt J.K., Agar B.U., Akonur A. et al. Determinants of phosphorus mobilization during hemodialysis // Kidney Int. 2013. Vol. 84. P. 841-848.
38. Lynch K.E., Lynch R., Curhan G.C., Brunelli S.M. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients // Clin J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 6. P. 620-629.

39. Macnabbin D., Tipping D., Kuznetsova O. et al. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 5. P. 582-589.
40. Manley H.J., Garvin C.G., Drayer D.K. et al. Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider // *Nephrol Dial Transplant*. 2004. Vol. 19. P. 1842-1848.
41. Mayne T.J., Benner D., Ricketts K. et al. Results of a pilot program to improve phosphorus outcomes in hemodialysis patients // *J Ren Nutr*. 2012. Vol. 22. P. 472-479.
42. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011. Vol. 6. P. 257-264.
43. Müller D., Mebling H., Otto B. et al. Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 2. P. 1249-1254.
44. Murtaugh M.A., Filipowicz R., Baird B.C. et al. Dietary phosphorus intake and mortality in moderate chronic kidney disease: NHANES III // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. P. 990-996.
45. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 42 (4 Suppl 3). P. S1-201.
46. Naveb-Mary T., Bell O., Silver J., Kilaw R. Cis and trans acting factors in the regulation of parathyroid hormone (PTH) mRNA stability by calcium and phosphate // *FEBS Lett*. 2002. Vol. 529. P. 60-64.
47. Noori N., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 5. P. 683-692.
48. Penne E.L., van der Weerd N.C., Grooteman M.P. et al. Role of residual renal function in phosphate control and anemia management in chronic hemodialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011. Vol. 6. P. 281-289.
49. Piccoli G.B., Ferraresi M., Deagostini M.C. et al. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? // *Nephrol Dial Transplant*. 2013. Vol. 28. P. 2295-2305.
50. Sampathkumar K. Niacin and analogs for phosphate control in dialysis--perspective from a developing country // *Int Urol Nephrol*. 2009. Vol. 41. P. 913-918.
51. Sampathkumar K., Selvam M., Sooraj Y.S. et al. Extended release nicotinic acid - a novel oral agent for phosphate control // *Int Urol Nephrol*. 2006. Vol. 38. P. 171-174.
52. Sampathkumar K., Sooraj Y.S., Ajeshkumar R.P. Extended release nicotinic acid is a promising agent for phosphate control in hemodialysis // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 1281.
53. Sandberg A.S., Andersson H., Kivistö B., Sandström B. Extrusion cooking of a high-fibre cereal product. 1. Effects on digestibility and absorption of protein, fat, starch, dietary fiber and phytate in the small intestine // *Br J Nutr*. 1986. Vol. 55. P. 245-254.
54. Schiavi S.C., Tang W., Bracken C. et al. Npt2b deletion attenuates hyperphosphatemia associated with CKD // *J Am Soc Nephrol*. 2012. Vol. 23. P. 1691-1700.
55. Sherman R.A., Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources // *Am J Kidney Dis*. 2009. Vol. 54. P. 18-23.
56. Shinaberger C.S., Greenland S., Koppie J.D. et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? // *Am J Clin Nutr*. 2008. Vol. 88. P. 1511-1518.
57. Shinaberger C.S., Kilpatrick R.D., Regidor D.L. et al. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis*. 2006. Vol. 48. P. 37-49.
58. Slatopolsky E., Robson A.M., Elkan I., Bricker N.S. Control of phosphate excretion in uremic man. // *J Clin Invest*. 1968. Vol. 47. P. 1865-1874.
59. Spalding E.M., Chamney P.W., Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation // *Kidney Int*. 2002. Vol. 61. P. 655-667.
60. Speer T., Zewinger S., Fliser D. Uraemic dyslipidaemia revisited: role of high-density lipoprotein // *Nephrol Dial Transplant*. 2013. Vol. 28. P. 2456-2463.
61. Sullivan C., Sayre S.S., Leon J.B. et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2009. Vol. 301. P. 629-635.
62. Sullivan C.M., Leon J.B., Sehgal A.R. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients // *J Ren Nutr*. 2007. Vol. 17. P. 350-354.
63. Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T. et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Kidney Int*. 2004. Vol. 65. P. 1099-1104.
64. Taylor L.M., Kalantar-Zadeh K., Markewich T. et al. Dietary egg whites for phosphorus control in maintenance haemodialysis patients: a pilot study // *J Ren Care*. 2011. Vol. 37. P. 16-24.
65. Tenenhouse H.S. Regulation of phosphorus homeostasis by the type IIa Na/phosphate co-transporter // *Annu Rev Nutr*. 2005. Vol. 25. P. 197-214.
66. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am J Kidney Dis*. 2008. Vol. 52. P. 519-530.
67. The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. United States Renal Data System // *Am J Kidney Dis*. 1997. Vol. 30 (2 Suppl 1). P. S67-85.
68. Tomiyama C., Higa A., Dalboni M.A. et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2006. Vol. 21. P. 2464-2471.
69. Tonelli M., Pannu N., Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362. P. 1312-1324.
70. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2627-2633.
71. Uribarri J. Phosphorus additives in food and their effect in dialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. Vol. 4. P. 1290-1292.
72. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease // *J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 21. P. 1427-1435.
73. Wüthrich R.P., Chonchol M., Covic A. et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 8. P. 280-289.
74. Young D.O., Cheng S.C., Delmez J.A., Coyne D.W. The effect of oral niacinamide on plasma phosphorus levels in peritoneal dialysis patients // *Perit Dial Int*. 2009. Vol. 29. P. 562-567.
75. Zoccali C., Ruggenti P., Perna A. et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition // *J Am Soc Nephrol*. 2011. Vol. 22. P. 1923-1930.

Дата получения статьи: 3.03.14

Дата принятия к печати: 10.05.14