

# Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей

А.Б. Сабодаш<sup>1,2</sup>, К.А. Салихова<sup>2</sup>, О.В. Макарова<sup>2</sup>, Г.А. Земченков<sup>2</sup>, Н.С. Казанцева<sup>2</sup>, А.Ю. Земченков<sup>1,3</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>2</sup> BBraun Авитум Руссланд Клиникс; 193318, ул.Бадаева, 1, к.1, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>4</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

## Hyperphosphatemia correction in hemodialysis patients. A single center study and perspective analysis

A.B. Sabodash<sup>1,2</sup>, K.A. Salikhova<sup>2</sup>, O.V. Makarova<sup>2</sup>, G.A. Zemchenkov<sup>2</sup>, N.S. Kazantseva<sup>2</sup>, A.Yu. Zemchenkov<sup>1,3</sup>, A.Sh. Rumyantsev<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> BBraun Avitum Russland Clinics, 193318, 1-1, Badaeva str., Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-West State medical university, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, Department of propedeutic of internal diseases, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Saint-Petersburg state University, 199034, 7-9 Universitetskaya Emb., St.-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** гиперфосфатемия, гемодиализ, выживаемость, фосфат-связывающие препараты, гиперпаратиреоз

### Резюме

**Цель:** гиперфосфатемия остается одним из наиболее значимых показателей, определяющих риск смерти у диализных больных; при этом ее коррекция является сложной задачей: возможности и ограничения различных методов ещё предстоит уточнить в реальной практике.

**Методы:** среди превалентных пациентов гемодиализа, собранных во вновь открытом диализном центре, оценены уровни фосфатемии и ее динамика на протяжении до двух лет на фоне реализации доступных мер борьбы с гиперфосфатемией. Через 5 лет от начала исследования проведена оценка выживаемости и выявлены влияющие на неё факторы.

**Результаты:** доля пациентов с фосфатемией в целевом диапазоне ( $0,9 \div 1,78$  ммоль/л); повышалась от исходной 27,1% до 60,3%. В ходе коррекции гиперфосфатемии пациенты разделились на группы: стабильной фосфатемии в целевом диапазоне (53% пациентов), фосфатемии в целевом диапазоне с понижающим трендом  $-0,62 \pm 0,20$  ммоль/л/год (10%), с гиперфосфатемией с повышающим трендом  $0,19 \pm 0,25$  ммоль/л/год (17%) и гиперфосфатемией с понижающим трендом  $-0,33 \pm 0,18$  ммоль/л/год (20%). В регрессионной модели Кокса с одной переменной – категорией фосфатемии – третья группа характеризовалась относительным риском смерти (ОР)=3,39;  $p=0,002$ , а группа с высокой, но снижающейся фосфатемией не отличалась по выживаемости от первой (ОР=1,24;  $p=0,67$ , 95%ДИ

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич

Тел.: +7 (812) 275-73-36 e-mail: kletk@inbox.ru

Corresponding author: Zemchenkov Alexander

e-mail: kletk@inbox.ru

0,47÷1,26). В модели множественной регрессии помимо категории фосфатемии (ОР 3,52;  $p=0,003$  для высокой резистентной гиперфосфатемии) значимыми оказались возраст, уровень ПТГ <150 пг/мл и тренд на повышение ПТГ. Распределение по категориям фосфатемии значимо ( $\chi^2=27,4$ ;  $p=0,01$ ) определялось оценкой податливости диетическому консультированию.

**Заключение:** в коррекции гиперфосфатемии эффективны диетические ограничения, включая отказ от полуфабрикатов с фосфатными добавками, некоторые модификации режима диализа (удлинение и/или учащение сеансов, физическая активность во время сеанса, коррекция ацидоза), фосфат-связывающие препараты и коррекция гиперпаратиреоза.

### Abstract

**Aim:** hyperphosphatemia remains one of the most significant risk factor for mortality of dialysis patient. Its correction is a difficult problem: the capabilities and limitations of different methods are still subject to clarification in real-world practice.

**Methods:** among prevalent patients gathered in a newly organized dialysis center, we assessed the baseline phosphate levels and trends of its changes over the period up to two years while applying all available phosphate lowering measures. After 5 years of follow-up, we evaluated the survival rate and significant risk factors.

**Results:** the fraction of patients with phosphate level within target range (0.9÷1.78 mmol/l) increased from 27.1% to 60.3%. Patients were divided into four groups by phosphate levels: (1) stable patients in target range (53%); (2) within target range with a trend of decreasing  $-0.62\pm 0.20$  mmol/l/year (10%), (3) hyperphosphatemia with a trend of increasing  $0.19\pm 0.25$  mmol/l/year (17%) and (4) hyperphosphatemia with a trend of decreasing  $-0.33\pm 0.18$  mmol/l/year (20%). In univariate Cox regression model (phosphatemia category) the third group had mortality relative risk  $RR=3.39$ ;  $p=0.002$ , while the fourth group did not show a difference from first group (reference):  $RR=1.24$ ;  $p=0.67$ , 95%CI 0.47÷1.26. In multivariable model (beside phosphatemia category:  $RR=3.52$ ;  $p=0.003$  for third group) the significant factors included PTH <150 pg/ml, increasing PTH trend and age. The distribution of patient's phosphatemia category significantly depended upon their compliance with dietary consultation ( $\chi^2=27.4$ ;  $p=0.01$ ).

**Conclusion:** the effective measures for hyperphosphatemia correction include low-phosphate diet (with exclusion of inorganic phosphate additives), some dialysis regimen modification (prolong and/or frequent sessions, physical activity during session, acidosis correction), phosphate binders and hyperparathyroidism correction.

**Key words:** hyperphosphatemia, hemodialysis, survival, phosphate binders, hyperparathyroidism

Этические, организационные и финансовые ограничения часто не позволяют провести испытания, прямо отвечающие на заинтересовавший исследователя вопрос. Одним из альтернативных вариантов аналитики, невольно обходящим существующие ограничения, называют "натуральный эксперимент": в результате внешних обстоятельств непреодолимой силы пациенты разделяются или объединяются в группы, которые никогда не были бы созданы волей исследователя из-за упомянутых ограничений.

В Санкт-Петербурге до 2013 года крупнейший район города, отграниченный Невой, не обладал диализной службой, и все пациенты с терминальной почечной недостаточностью, проживающие там, получали заместительную почечную терапию в восьми других центрах. Открытие относительно крупного Невского нефрологического центра позволило за ограниченный срок собрать разнородных по практике лечения и его непосредственным результатам пациентов.

Одной из характеристик этой собранной по району проживания группы был высокий уровень фосфатемии. Мы поставили задачу добиться уровня

фосфатемии в целевом диапазоне (0,9-1,78 ммоль/л) у доли пациентов не ниже установленной ключевыми критериями качества (принятыми в крупной международной диализной сети и в Рекомендациях по критериям качества диализа Российского диализного общества [1]), и в ходе этой работы оценить возможности и ограничения различных методов коррекции гиперфосфатемии, её результаты и отсроченные исходы.

### Методы

В исследование включены все пациенты, переведенные во вновь созданный диализный центр из других центров. Рутинное обследование в соответствии со стандартами диализной помощи включало, среди прочего, ежемесячный контроль уровня фосфатов, кальция, обеспеченной дозы диализа (по двухполуовому Kt/V по формуле Daugirdas-II), альбумина, ежеквартальное (и чаще – по показаниям) – паратгормона, СРБ, параметров обмена железа. Compliance диетологическому консультированию оценивалась лечащими врачами с использованием трехдневных пищевых дневников. Учитывалась те-

рапия доступными на тот период фосфат-связывающими (кальция карбонат, севеламер, алюминия гидроксид) и антигиперпаратиреодными (альфа-кальцидол, цинакальцет) препаратами, проведенные в ходе наблюдения или ранее паратиреодэктомии и малоинвазивные вмешательства на паращитовидных железах.

Целевым диапазоном фосфатемии считали уровни от 0,9 до 1,78 ммоль/л; минимально приемлемая доля пациентов в целевом диапазоне – 55%.

Мы проводили статистический анализ при помощи пакета статистических программ SPSS, версия 20.0, IBM Corp., US. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Выживаемость от момента включения в исследование оценивали по методу Каплан-Мейера, влияющие факторы оценивали в регрессионных моделях Кокса.

## Результаты

Во вновь созданном центре диализа проанализирована история достижения целевых значений фосфатемии. За 2,5 года работы в исследование включены 197 пациентов. Ко времени первичной оценки результатов мероприятий по достижению целевого диапазона фосфатемии у установленной доли пациентов среднее время наблюдения составило  $19 \pm 9$  мес. На втором этапе через 5 лет от начала исследования проведена оценка выживаемости. Доля пациентов с фосфатемией в целевом диапазоне повышалась от исходной 27,1% до 60,3% к концу первого этапа исследования; доля гиперфосфатемии за этот период снизилась с 61% до 32,6% (оба изменения –  $p < 0,001$ ).

По исходным уровням и индивидуальной динамике фосфатемии 147 пациентов (75% от общей популяции) распределились на 4 категории (Рис. 1); 50 пациентов остались вне классификации из-за резко отклоняющихся соотношений параметров или из-за недостатка ключевых данных.

Первая группа (на графиках и таблицах обозначена как NN) характеризовалась удержанием фосфатемии в целевом диапазоне (у половины пациентов – после начальной фазы коррекции) со сред-

ним уровнем фосфатемии за время наблюдения в диапазоне 1,13-1,78 ммоль/л и клинически незначимым трендом фосфатемии от -0,36 до +0,18 ммоль/л/год. Связь между средним уровнем фосфатов и его трендом статистически незначима (Рис. 1). Вторая группа (LL) характеризовалась средними значениями фосфатов в пределах 1,13-1,60 ммоль/л и более выраженным понижающим трендом фосфатемии от -1 ммоль/л/год до -0,36 ммоль/л/год. Связь между этими параметрами не достигла статистической значимости (возможно, из-за малочисленности группы). У пациентов третьей (HH) и четвертой (HL) группы средний уровень фосфатов за время наблюдения превышал 1,78 ммоль/л с тенденцией к повышению в третьей группе (0,0-0,7 ммоль/л/год и с тенденцией к снижению в четвертой группе (-0,96÷-0,06 ммоль/л/год). В последних двух группах связь между средним уровнем фосфатов и трендом фосфатемии была значимой (коэффициент детерминации 26 и 19% соответственно), но противоположной по направленности: чем выше был уровень фосфатемии, тем быстрее он менялся (Рис. 1).

За время наблюдения 78 пациентов первой группы (NN – 53% от общего числа классифицированных) демонстрировали стабильную (после первичной коррекции) фосфатемию в целевом диапазоне; доля высоких значений в ежемесячном наблюдении составила  $18 \pm 14\%$ . В помесечном наблюдении 5-95% диапазон годовых трендов уровня фосфатов составил от -0,37 до +0,13 ммоль/л/год

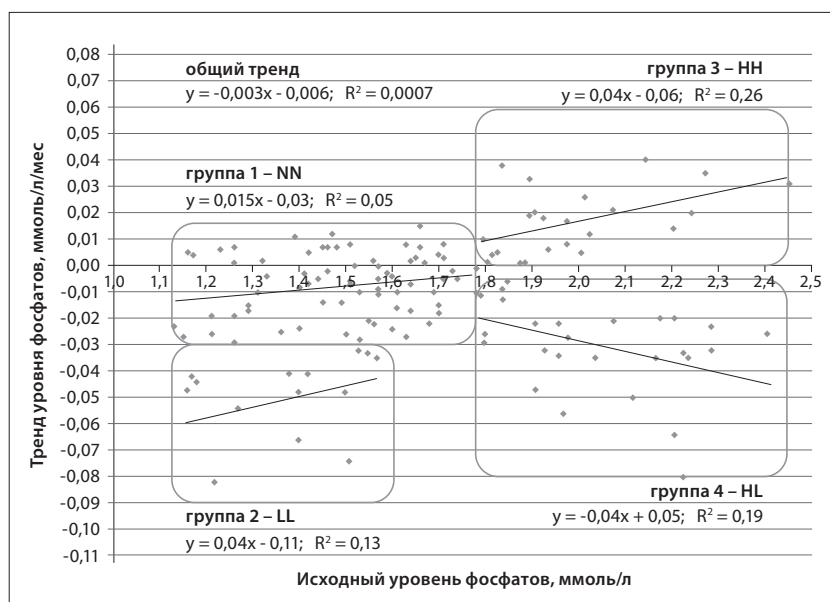


Рис. 1. Распределение пациентов по средним уровням фосфатемии и дальнейшей её динамике. На графике представлены 4 группы с характерными соотношениями средних значений фосфатемии и её помесечного тренда за время наблюдения (описание – в тексте), а также параметры линейной регрессии между указанными параметрами в каждой группе и коэффициент детерминации  $R^2$  как мера объясненной дисперсии.

Fig. 1. The distribution of patients according to mean phosphate levels and its trends. The graphs represent four patients' groups with distinctive relations between mean phosphate levels and its trends (description – see text) as well as linear regression analysis parameters in each group and coefficient of determination ( $R^2$ ) as measure of explained dispersion.

Таблица 1 | Table 1

Параметры МКН-ХБП и их динамика по категориям фосфатемии  
 MBD-CKD parameters by phosphatemia category

за время наблюдения на I этапе	1 группа (NN) (N=78)	2 группа (LL) (N=15)	3 группа (НН) (N=25)	4 группа (HL) (N=29)
<b>фосфатемия</b>				
Средний уровень фосфатов, ммоль/л #	1,49±0,18	1,37±0,15	1,99±0,18	2,03±0,19
Тренд уровня фосфатов ##				
ммоль/л/месяц	-0,009±0,018 *	-0,052±0,017 *	-0,016±0,021 *	-0,027±0,015 *
ммоль/л/год	-0,11±0,22 *	-0,62±0,20 *	0,19±0,25 *	-0,33±0,18 *
доля проб крови с гиперфосфатемией ###	18±14%	15±11%	67±16%	69±19%
# – различия между всеми группами статистически значимы, кроме пары 3 – 4; ## – различия между всеми группами статистически значимы; ### – различия между всеми группами статистически значимы, кроме пар 1 – 2, 3 – 4; * – тренды отличаются от 0.				
<b>кальциемия</b>				
Средний уровень кальция плазмы, ммоль/л #	2,17±0,17	2,12±0,19	2,24±0,10	2,27±0,09
Тренд кальция плазмы ##				
ммоль/л/месяц	0,002±0,010 *	0,014±0,034	-0,002±0,123	-0,001±0,011
ммоль/л/год	0,03±0,12 *	0,17±0,20	0,02±0,15	-0,01±0,13
доля проб крови				
с гиперкальциемией	3±12%	3±6%	4±8%	3±5%
с гипокальциемией #	30±30%	37±36%	18±19%	13±18%
# – различия между всеми группами статистически значимы, кроме пар 1 – 2; 3 – 4; ## – различия между всеми группами статистически не значимы; * – тренды отличаются от 0.				
<b>уровни ПТГ</b>				
Средний ПТГ, пг/мл #	382±227	392±204	365±162	395±168
Тренд ПТГ, ммоль/л/мес #	-9±22 *	-21±55	-21±35 *	-10±36
доля пациентов с ПТГ				
<150 пг/мл #	8%	13%	8%	0%
>600 пг/мл #	9%	13%	8%	14%
150-600 пг/мл	83%	74%	84%	86%
# – различия между всеми группами статистически не значимы в Т-тесте и в тесте Краскала-Уоллеса, $p=0,83$ ; распределение уровней ПТГ не отличается от нормального (в тесте Колмогорова-Смирнова, $p=0,09$ ); * – тренды отличаются от 0.				

(в среднем  $-0,11 \pm 0,22$  ммоль/л/год, отличие от 0 –  $p < 0,001$ ) при коэффициенте вариации значений фосфатов у каждого пациента (CV)  $21 \pm 7\%$  (подробнее смотри Таблицу 1).

Вторая группа в 15 пациентов (10% – LL) при стабильно низких значениях фосфатемии (доля высоких значений  $15 \pm 11\%$ ) за время наблюдения демонстрировала ее дальнейшее снижение, в основном, в пределах целевого диапазона; (годовой тренд  $+0,1 \div -0,17$  ммоль/л/год, в среднем  $-0,62 \pm 0,20$ ) при CV фосфатемии у каждого пациента  $32 \pm 10\%$ .

Третья группа в 25 пациентов (17% – НН) с постоянно высокой фосфатемией (доля высоких значений –  $67 \pm 16\%$ ), несмотря на предпринимаемые попытки коррекции, демонстрировали рост фосфатемии (90% годовых трендов – в диапазоне  $-0,07 \div +0,92$  ммоль/л за год, в среднем  $0,19 \pm 0,25$ ) при CV фосфатов у каждого пациента  $18 \pm 3\%$ .

У четвертой группы в 29 пациентов (20% – HL) фосфатемия при средних значениях  $2,03 \pm 0,19$  ммоль/л; (доля высоких значений –

$69 \pm 19\%$ ) снижалась (90% годовых трендов – в диапазоне  $0,72 \div -0,078$  ммоль/л/год, в среднем  $-0,33 \pm 0,18$ ) при CV значений фосфатов у одного пациента  $19 \pm 6\%$ .

Через 5 лет от начала исследования оценена выживаемость пациентов по группам фосфатемии (Рис. 2). В регрессионной модели Кокса с одной категориальной переменной – категорией фосфатемии – (статистическая значимость модели  $\chi^2=9,60$ ;  $p=0,022$ ) только третья категория фосфатемии (высокой и резистентной) оказалась связана со значимо повышенным риском смерти в сравнении с первой категорией (стабильная фосфатемия в целевом диапазоне) – относительный риск (ОР) = 3,39;  $p=0,002$ . Обращает на себя внимание тот факт, что четвертая группа (высокая фосфатемия с нисходящим трендом) не отличалась по относительному риску (ОР) смерти от первой группы (ОР=1,24;  $p=0,67$ , 95%ДИ  $0,47 \div 1,26$ ).

При включении в множественную регрессионную модель Кокса категории фосфатемии, пола, воз-



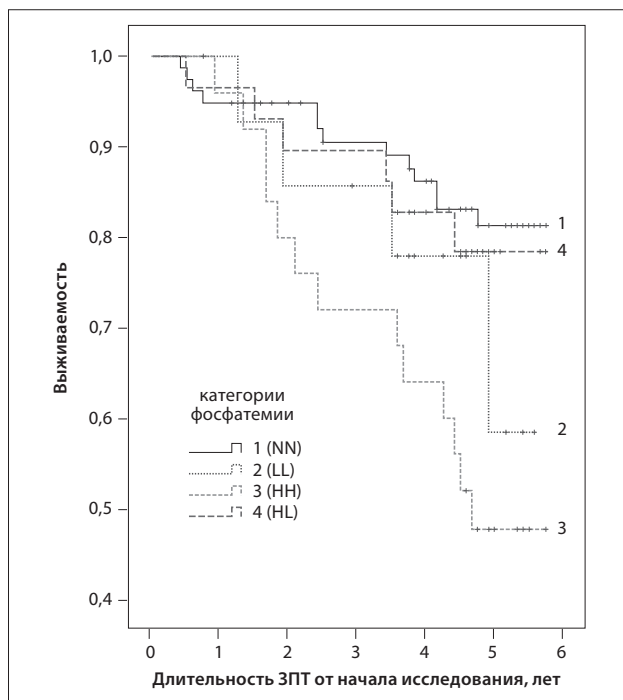


Рис. 2. Выживаемость пациентов от начала исследования по категориям фосфатемии

Fig. 2. The survival of patients with different phosphatemia category (from the time point of study start)

раста, длительности ЗПТ до начала исследования, характеристики комплаентности пациента, среднего уровня альбумина, кальция, доли проб крови с гиперкальциемией, категории среднего уровня ПТГ по KDIGO, тренда ПТГ после последовательного исключения (по Вальду) в модели остались значимые параметры: категория фосфатемии, средний уровень кальция, категория среднего уровня ПТГ (по KDIGO) и тренд уровня ПТГ (Таблица 2).

Из категорий фосфатемии только постоянно повышенный уровень с тенденцией к росту (HN) был

связан с риском смерти (выше в 3,5 раза – близкий к таковому в модели с одной переменной). Из категорий ПТГ по KDIGO с повышенным риском смерти был связан только уровень ниже 150 пг/мл.

Распределение по категориям фосфатемии значимо ( $\chi^2=27,4; p=0,01$ ) определялось оценкой податливости диетическому консультированию, оцененному лечащими врачами: в третьей категории 56% пациентов имели низкую/очень низкую податливость против 19-20% в первой и второй категории; самую меньшую долю таких пациентов включала четвертая группа. Важно отметить, что на фоне диетических вмешательств не отмечены низкие уровни альбуминемии или нисходящие тренды альбуминемии (Таблица 3).

Категории пациентов значимо не различались по частоте применения цинакальцета (в целом 19%) за исключением вдвое большей, чем у других частоты в третьей группе (28%) и альфакальцидола (73%), парикальцитол применялся у 12% третьей группы – вдвое чаще, чем в остальных. 15 пациентов (9%) перенесли паратиреоидэктомию (равномерное распределение числа операций по всем категориям, кроме 4-й, где операции не выполнялись), 5 получили серии инъекций парикальцитола в паращитовидные железы. В результате терапии уровни ПТГ не различались между категориями фосфатемии в тесте Краскала-Уоллеса ( $p=0,83$ ) и при попарном сравнении (Манна-Уитни): общая медиана 367 (интерквартильный размах – ИР – 265÷464) пг/мл; в целом, 83% пациентов находились в целевом диапазоне KDIGO, имелась лишь тенденция к более частому превышению целевых значений ПТГ во 2-ой и 4-й категориях (9 и 8% vs. 13 и 14% в первой и третьей;  $p=0,08$ ) при не различающемся числе вмешательств (1,16 на пациента в 3-й категории и 1,17 – среди остальных). Число вмешательств было достоверно больше во второй категории (1,39 в расчете на пациента и 1,13 среди остальных;  $p=0,05$ ).

Таблица 2 | Table 2

Модель множественной регрессии Кокса: относительный риск смерти в группе превалентных пациентов (n=147)

Multivariable Cox regression analysis: relative risk for death in the prevalent patient group

	B	SD	Вальд	ст. св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
возраст	0,026	0,013	4,047	1	<b>0,044</b>	1,027	1,001 - 1,054
категория фосфатемии							
(референтная – NN)			9,307	3	<b>0,025</b>		
(LL)	0,398	0,605	0,432	1	0,511	1,488	0,455 - 4,873
(HN)	1,259	0,418	9,056	1	<b>0,003</b>	3,523	1,551 - 7,999
(HL)	0,555	0,518	1,149	1	0,284	1,743	0,631 - 4,811
категория ПТГ по KDIGO							
(референтная: ПТГ>600 пг/мл)			10,610	2	<b>0,005</b>		
<150 пг/мл	2,763	0,941	8,625	1	<b>0,003</b>	15,855	2,507 - 100,259
150-600 пг/мл	1,039	0,743	1,955	1	0,162	2,828	0,659 - 12,141
тренд ПТГ	-0,013	0,005	6,333	1	<b>0,012</b>	0,987	0,977 - 0,997

Первоначально включенные переменные: категории фосфатемии, пол, возраст, длительность ЗПТ до начала исследования, комплаентность пациента, средний уровень альбумина, кальция, доля проб крови с гиперкальциемией, категория среднего уровня ПТГ по KDIGO, тренд ПТГ

Таблица 3 | Table 3

Распределение пациентов по податливости диетическим вмешательствам и уровни альбумина по категориям фосфатемии  
The distribution dietary compliance levels, albumin levels and its trend among phosphatemia category

	категории по фосфатемии				
	1 (NN)	2 (LL)	3 (HH)	4 (HL)	все
податливость					
очень низкая	6,4%	6,7%	8,0%	6,9%	6,8%
низкая	12,8%	13,3%	48,0%	10,3%	18,4%
средняя	25,6%	20,0%	28,0%	31,0%	26,5%
оптимальная	55,1%	60,0%	16,0%	51,7%	48,3%
все	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
средний альбумин, г/л	39,6±3,4	38,7±4,0	40,0±2,3	40,9±1,8 *	39,8±3,1
годовой тренд альбумина **	-0,18±2,36	1,57±5,53	0,80±3,12	0,32±3,26	0,25±3,12

\* – отличие 4 группы от 1 и 2,  $p < 0,05$ 

\*\* – тренды не отличаются от 0 и не различаются между собой

Фосфатемия была связана с уровнем альбумина при уровне последнего до 39 г/л ( $r=0,27$ ;  $p=0,03$ ), но не выше ( $r=0,04$ ;  $p=0,7$ ). Только при сниженном ( $<39$  г/л) уровне альбумина фосфатемия была выше в подгруппе с пограничными показателями адекватности ( $1,87 \pm 0,27$  и  $1,60 \pm 0,38$  ммоль/л;  $n=11$ ) в сравнении с подгруппой с целевыми значениями ( $1,76 \pm 0,27$  и  $1,75 \pm 0,38$  ммоль/л;  $n=136$ ).

### Обсуждение

Гиперфосфатемия остается одним из наиболее значимых показателей, определяющих риск смерти у диализных больных. При этом ее коррекция является сложной задачей.

В крупном проспективном исследовании COSMOS (почти 7 тысяч гемодиализных пациентов, случайно отобранных для наблюдения в 20 европейских странах) именно фосфатемия сильнее других параметров минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП) была связана с рисками летальности, причем, риски быстро росли при превышении уровня фосфатов 1,6 ммоль/л (и такие пациенты составили почти 50%), тогда как риски смерти начинали расти при кальциемии выше 2,35 ммоль/л (и таких пациентов было не более трети); связь рисков смерти с уровнем паратгормона отслеживалась лишь при превышении уровня 800 пг/мл (и таких пациентов было не более 10%) [2]. В нашем проспективном исследовании не столько средний уровень фосфатемии, сколько отсутствие положительной динамики отрицательно сказывалось на выживаемости (Таблица 2).

Имеются многочисленные свидетельства негативных последствий гиперфосфатемии, продемонстрированных *in vitro*: активация апоптоза сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клеток, усиление продукции активных радикалов кислорода, снижение биодоступности оксида азота, уменьшение синтеза аннексина-АII и эндотелий-зависимой

релаксации сосудов, переключение фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток на остеохондрогенный тип и подавление остеокластогенеза [3]. Клинически эти эффекты реализуются в эндотелиальную дисфункцию и сосудистую кальцификацию, гипертрофию левого желудочка, сердечную недостаточность, ускоренное прогрессирование атеросклероза и клапанных поражений. Важно отметить, что токсичность фосфатов реализуется не в идеальных "чистых" условиях, когда на перегрузку фосфатами и гиперфосфатемии можно было бы ответить тактикой ограничения поступления фосфатов и восстановлением нормофосфатемии. В естественных (а не в модельных) условиях эндотелиальная дисфункция обусловлена не только гиперфосфатемией, но и отклонениями в уровнях кальциемии, воспалением, метаболическим ацидозом, дефицитом белка Klotho и, возможно, другими, пока не идентифицированными факторами, что требует комплексного многоцелевого подхода [4]. С учетом важности сердечно-сосудистого компонента МКН-ХБП, одной из таких целей могли бы стать мероприятия по снижению склонности к кальцификации [5]. В норме кальций и фосфаты вместе с рядом кофакторов (главным образом, фетуином-А) образуют аморфные первичные кальций-белковые наночастицы, склонные спонтанно трансформироваться во вторичные с кристаллической структурой, являющиеся центрами дальнейшего осаждения фосфата кальция. Разработаны, хотя и не стали пока рутинными, методы оценки осаждаемой фракции фетуина-А или времени перехода половины первичных кальций-белковых частиц во вторичные в стандартизованных условиях. Клинические исследования подтвердили тесную связь результатов этих тестов с общей летальностью, тяжестью коронарной кальцификации, темпам утраты функции трансплантата и жесткостью аорты [5, 6]. Имеются первые данные о том, что некоторые диализные технологии способны снижать эту склонность и улучшать результаты [7, 8].

### *Какими средствами борьбы с гиперфосфатемией мы располагаем?*

Они включают в себя, по крайней мере, четыре группы мероприятий:

- диета;
- диализ;
- фосфат-связывающие препараты;
- коррекция гиперпаратиреоза.

**Диета.** Главными источниками фосфатов являются белки и технологические добавки к полуфабрикатам/готовым продуктам питания. Поскольку фосфаты тесно связаны с белками, исключить их из белковых продуктов не представляется возможным без особой обработки (которой подвергаются соевый белок в процессе производства: Supro-760 и его российский дериват Суперпротеин). В доступной литературе содержится информация о соотношении фосфатов и белка в широком списке продуктов, что позволяет выбирать относительно обедненные фосфатами продукты [9]. Следует, впрочем, учитывать два обстоятельства. С одной стороны, фосфаты в продуктах растительного происхождения тесно связаны с фитатами, и существенная фракция фосфатов не всасывается из кишечника в связи с отсутствием у человека соответствующих ферментов. С другой стороны, растительные белки считаются менее биологически ценными для человека. Решением могло бы стать более широкое применение биологически ценных соевых белков; мета-анализ рандомизированных исследований продемонстрировал способность такого вмешательства снизить фосфатемию на  $0,8$  ( $95\% \text{ДИ } 0,5 \div 1,1$ ) ммоль/л, по крайней мере, у преддиализных пациентов [10]; хотя многие предположительные эффекты соевых белков на вполне исследованы до сих пор [11], российские работы с Супро-760 проводились еще 15-20 лет назад [12]. Более дорогой (но в связи с появлением генерических препаратов быстро в настоящее время дешевоющий) способ компенсировать ограничения потребления белков – применение лекарственного комплекса незаменимых аминокислот и их кетоаналогов; терапия рассчитана только на преддиализные стадии ХБП, где продемонстрировала свою эффективность [13], в том числе, и в российских исследованиях [14, 15], но не имеет обоснования в применении к диализным пациентам.

Возможно, более важным в реальной практике источником нагрузки фосфатами являются содержащиеся в обработанных продуктах питания (полуфабрикатах, готовых консервированных блюдах) технологические добавки солей фосфатов в качестве разрыхлителя, эмульгатора, улучшителя вкуса, наполнителя, а также для коррекции кислотности, поддержки цвета, стабилизации белков, консервирования, укорочения времени приготовления, защиты при заморозке. Большинство этих оснований для применения, таким образом, связано с созданием/сохранением товарного вида продуктов или

удешевлением массового производства полуфабрикатов/готовых блюд, поэтому нельзя рассчитывать, что пищевая промышленность откажется от их применения, что создает реальную проблему как в развивающихся, так и в развитых странах, как среди диализных пациентов, так и в здоровой популяции [16]. Различные мясные полуфабрикаты содержат фактически в среднем на 50-100 мг фосфатов на 100 г продукта, чем можно было ожидать, исходя из состава, что практически удваивает содержание фосфатов [17]. Необходимые ограничения в диете затруднены ограниченным доступом к выбору здорового питания по экономическим и поведенческим причинам, а также из-за отсутствия достаточной информации на этикетках продуктов [18]. В нашем исследовании соблюдение рекомендаций по диетическому консультированию в группе высокой резистентной фосфатемии было в 2 раза хуже, чем в других. В 2017 году опубликовано первое рандомизированное исследование по исключению из диеты фосфатных добавок [19]. За три месяца питания продуктами без фосфатных добавок у пациентов с исходной гиперфосфатемией ( $>1,78$  ммоль/л) в группе вмешательства фосфаты снизились с  $2,32 \pm 0,45$  до  $1,61 \pm 0,42$  ммоль/л, при этом 70% (!) пациентов перешло в группу нормофосфатемии ( $<1,78$  ммоль/л) против 20% контрольной группы. Интересно, что в лечебной группе наметилась тенденция к снижению ПТГ, а в контрольной – к повышению. Таблица проведенных замен продуктов питания представлена в электронном приложении 1 к публикации. Иронией над опасениями в том, что ограничение фосфатов способно привести к ухудшению нутриционного статуса, прозвучало отмеченное статистически значимое *повышение* альбумина в лечебной группе при значимом снижении в контрольной. В целом, пищевые добавки могут формировать до 50% поступления фосфатов с пищей – до 400-500 мг/сутки. Следует помнить, что реальные возможности фосфат-биндеров часто ограничены связыванием 200-300 мг фосфатов в сутки [20].

Дополнительными факторами, влияющими на поступление фосфатов, являются способ приготовления пищи (варка – снижает количество фосфатов на 35-50% [21]), фосфаты в назначаемых медикаментах (до 111 мг/сутки [22]) и мультивитаминах (до 150 мг/сутки [23]).

**Диализ** является главным путем выведения фосфатов из организма пациента с ХБП5Д. Ограничения этого пути известны давно и не связаны с мощностью диализа: поскольку фосфат – преимущественно внутриклеточный анион, первоначальное снижение концентрации фосфатов в крови происходит быстро – в 2-3 раза за первый час сеанса диализа, но так же быстро по окончании сеанса происходит восстановление уровня (за 2-3 часа  $\approx$  до 80% от исходного) [24]. Крупнейшее РКИ, посвященное ГДФ (ESHOL) показало, что уровни фосфатов не изме-

нились на фоне ГДФ за три года и не различались в группах ГД и ГДФ, хотя два другие подобные исследования (CONTRAST и Turkish On-line HDF) продемонстрировали минимальную разницу: 1,54 vs. 1,60 ммоль/л ( $p=0,02$ ) и 1,52 vs. 1,54 vs. 1,46 ммоль/л ( $p=0,03$ ), соответственно [25]. Надежным методом увеличения выведения фосфатов остается только удлинение/увеличение частоты сеансов, а еженочный продолжительный диализ позволял отменять фосфат-биндеры у 75% пациентов [18]. В нашем небольшом наблюдении перевод на режим диализа 4 раза в неделю позволил достичь целевого уровня фосфатемии ( $<1,78$  ммоль/л) у 11 пациентов из 13, среди причин перевода которых на четырехразовый диализ была гиперфосфатемия [26]. После коррекции ацидоза увеличением уровня бикарбоната диализирующего раствора с  $31 \pm 1$  до  $33 \pm 1$  ммоль/л достигнуто значимое снижение исходной гиперфосфатемии (от  $1,98 \pm 0,59$  до  $1,74 \pm 0,56$  ммоль/л,  $<0,001$ ) [27]. Дополнительной возможностью улучшить межсекторальное перемещение фосфатов за счет улучшения кровотока в плохо перфузируемых в покое мышечных масс является физическая нагрузка в ходе сеанса гемодиализа: среднее различие в динамике в сравнении с контрольной группой составило  $0,3$  ммоль/л ( $p=0,049$ ) [28].

**Гиперпаратиреоз** приводит к ускорению обмена костной ткани и ускоренному выходу из неё фосфатов. В случае, если выведение (почками)/утилизация (в кость) этих фосфатов нарушена, они накапливаются, в том числе, в крови, что затрудняет борьбу с гиперфосфатемией. На фоне избыточного потребления фосфатов с пищей этот эффект отчетливо не проявляется, однако при разделении большой группы пациентов на подгруппы с разным уровнем потребления белков (а значит и фосфатов) в каждой из них частота гиперфосфатемии у пациентов с ПТГ  $>600$  пг/мл примерно втрое превышала таковой в референтной подгруппе с ПТГ 150-300 пг/мл. Справедливо и обратное: в каждой из подгрупп по уровням ПТГ (с границами подгрупп 150, 300 и 600 пг/мл) риски гиперфосфатемии были связаны с уровнями потребления белка. В общей группе связь между риском гиперфосфатемии и выраженностью гиперпаратиреоза или с потреблением белка не выявлялась [29]. Связь действует и в противоположном направлении: снижение уровня фосфатов в результате диетических ограничений и применения фосфат-биндеров приводит к снижению уровня паратгормона, но только у быстро ответивших на вмешательство пациентов [30].

**Фосфат-связывающие препараты** представлены в настоящее время несколькими группами.

Исторически первыми в 1970-х годах были соли (гидроксида) алюминия – весьма эффективный фосфат-связывающий препарат, по-видимому, не всасывающийся из кишечника в клинически значимых количествах. Однако его несомненная токсичность при

поступлении *через диализирующий раствор* (в эпоху отсутствия специальной очистки воды для диализа), выражавшаяся в тяжелой энцефалопатии (диализная деменция с центральными судорогами), выраженной микроцитарной анемии и в блокаде минерализации кости из-за отложения во фронте минерализации, навсегда наложила тревожный отпечаток и на энтеральное применение, хотя никогда убедительных свидетельств токсичности пероральных форм получено не было [31]. Считается, что всасывание алюминия может увеличиться при совместном применении с витамином D, выше у детей, чем взрослых, а низкий уровень ПТГ будет способствовать отложению алюминия именно в медленно движущийся фронт минерализации, а не по всей костной ткани, как при гиперпаратиреозе. Таким образом, витамин D, низкий уровень ПТГ и младший возраст может увеличить токсичность алюминия, хотя этому прямых свидетельств и нет. По регистровым данным, 10-15% пациентов с ХБП5Д в Германии, Италии, Испании и около 30% в Австралии принимают лицензированные в качестве ФСП препараты гидроксид алюминия<sup>i</sup> [31]. Тем не менее, опасения в не исключённой токсичности подтолкнули к широкому использованию кальций-содержащих фосфат-биндеров, столь же дешевых и достаточно эффективных. Их использование росло до середины 1980-х, пока не пришло понимание высоких рисков, связанных с метастатической (внекостной) кальцификацией, в первую очередь, сосудистой [32]. Это, в свою очередь, вызвало к жизни не содержащие кальция фосфат-биндеры на основе магния, полимерного сорбента севеламера, ионов металлов лантана (несущего в себе неопределенного значения риски накопления лантана в скелете), а в самые последние годы – железа (связанного с известными, хоть и малыми рисками накопления его в организме). Несмотря на многообещающие указания на возможность тормозить сосудистую кальцификацию препаратами магния, риск гипермагниемии и необходимость регулярно контролировать содержание магния в крови ограничивают его применение [33]. В наблюдательном исследовании COSMOS [34] в моделях, скорректированных на большое число параметров (до 24), показано снижение рисков общей и сердечно-сосудистой летальности на 29 и 22% в результате применения ФСП в качестве монотерапии и в различных комбинациях (кроме монотерапии гидроксидом алюминия). В более строгом сетевом мета-анализе рандомизированных сравнительных испытаний продемонстрировано лишь преимущество не содержащего кальций севеламера над кальций-содержащими ФСП [35]. Кроме того, соотношение цена-эффективность в терминах стоимости

<sup>i</sup> [www.medicines.org.uk/emc/product/824/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/824/smpc) – electronic Medicines Compendium (eMC), содержит описания лекарств, лицензированных в Объединенном Королевстве; [www.drugs.com/dosage/aluminum-hydroxide.html](http://www.drugs.com/dosage/aluminum-hydroxide.html) – всемирный ресурс лицензированных лекарственных средств



скорректированного на качество года жизни (QALY) для севеламера и лантана не всегда оказывается ниже порога готовности общества платить [36]. Все это обосновывает дальнейшие разработки "идеального" ФСП: он должен обладать высокой фосфат-связывающей способностью в широком диапазоне рН желудочно-кишечного тракта при низком объеме таблеток, минимальной системной абсорбцией и хорошим профилем безопасности.

В качестве ФСП, основанных на железе, оценивались гидроксикарбонат магния-железа (fermagate) [37] и комплекс Fe(III) оксида/гидроксида с крахмалом и сахарозой (Lenziaren – SBR759) [38]; в настоящее время эти исследования приостановлены, несмотря на высокую эффективность, из-за неблагоприятного профиля безопасности [39]. Один из прошедших регистрацию препаратов – цитрат железа – характеризуется быстрым освобождением ионов железа с избыточным его всасыванием и ростом уровня ферритина иногда выше 2000 мкг/л, хотя у части пациентов препарат помогает снижать потребность во внутривенном железе и эритропоэтине [39].

Возможно, оптимальным приближением к "идеальному" ФСП в настоящее время является комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (Ferric (III) oxyhydroxide sacharose-dextrane complex). Сложное наименование (МНН) отражает усилия разработчиков прочно связать ионы железа с не всасываемым в кишечнике комплексом полисахарида, оставляя при этом их максимально доступными для связывания фосфатов. Комплекс на 33% (по массе) состоит из полинуклеарного (многоядерного) железа оксигидроксида, 30% сахарозы и 28% крахмала (10% – воды). Комплекс, содержа в себе 21% железа, сорбирует на себе фосфаты при рН в диапазоне 2,5÷8,0 (то есть, на всем протяжении ЖКТ), освобождая не более 0,35% железа даже в условиях медленного пассажа пищи; это дает в результате самую высокую удельную связывающую способность среди известных ФСП: 1 таблетка (500 мг) обеспечивает связывание 130 мг фосфата. Понижая вместе с фосфатами и уровень ПТГ, как и кальций-содержащие ФСП, Вельфоро понижает также и уровень FGF-23, что в эксперименте сопровождалось замедлением сосудистой кальцификации (клинические данные пока не представлены). В регистрационных исследованиях II-III фаз продемонстрирована дозо-зависимая эффективность (до 2,5 г в сутки) при сопоставимости эффекта РА-21 (будущего Вельфоро) 1,0-1,5 г/сут и севеламера 4,8 г/сут (0,41 ммоль/л снижения фосфатов). Этот эффект достигался значительно меньшим числом таблеток: 3,1 *vs.* 8,1 таб/сут и 3,3 *vs.* 8,7 таб/сут на 24-ой и 52-ой неделях, соответственно. Эффект был получен независимо от возраста, пола, массы тела, национальности и вида диализа (ГД или ПД), а также от предшествующего использования ФСП.

К 24-ой неделе отмечено статистически, но не клинически значимое повышение насыщения трансферрина железом (+4,6% *vs.* +0,6%) и гемоглобина (+1,6 г/л *vs.* -1,1 г/л). Уровень ферритина поднимался в большей степени в обеих группах в случае параллельного применения внутривенного железа. Данные свидетельствуют о минимальной абсорбции железа из препарата. Вельфоро и севеламер схоже воздействовали на другие параметры МКН-ХБП: ПТГ снизился на 77 и 41 пг/мл, хотя только для Вельфоро это снижение сохранилось через год (что ставит под вопрос приверженность пациентов лечению севеламером), уровни кальция не изменились, динамика FGF-23 была близкой – снижение на 47 и 70 мкг/л; не исключено, что эта динамика вносит свой вклад в снижение сердечно-сосудистой летальности.

Регистрационные исследования проводятся в строгих ограничениях по жесткому протоколу, который нереализуем в реальной широкой практике. Поэтому помимо контролируемых рандомизированных исследований крайне интересны результаты использования новых препаратов в повседневной практике. В одном из них в ретроспективный анализ включены 1029 пациентов крупной диализной сети с США через 1-3 месяца после перевода на Вельфоро с других ФСП (севеламера и ацетата кальция, лантана карбоната); половина пациентов прослежена в течение 4-6 месяцев. От исходной доли в 14% доля пациентов с уровнем фосфатов <1,78 ммоль/л в течение 1-3 месяцев возросла почти вдвое – до 26%, как и в подгруппе пролеченных 4-6 месяцев – с 16% до 31%. Снижение среднего уровня фосфатемии оказалось меньшим, чем в регистрационных исследованиях – на 0,13 ммоль/л. При этом количество принимаемых таблеток ФСП снизилось с 8,2 до 3,7 в сутки (для подгруппы с 4-6-месячным наблюдением (*n*=424) – от 8,4 до 4 таблеток в сутки). Картина практически не отличалась для подгрупп, переведенных с севеламера (*n*=629) и с ацетата кальция (*n*=242). Количество таблеток ожидаемо не изменилось только для переведенных с лантана карбоната (*n*=72), хотя и здесь доля пациентов без гиперфосфатемии снизилась почти вдвое. Уровень гемоглобина не изменился (109 г/л), хотя снизилась доля пациентов, получающих внутривенное железо (на 9%), и использованные дозы эритропоэтина (на 5%); уровень ферритина достоверно не изменился, а насыщение трансферрина железом возросло от 34,1% на 1,4%. Не изменились уровни альбумина, расчетное потребление белка и доза диализа. Практически идентичная картина характеризовала подгруппу, прослеженную 4-6 месяцев. Представляется, что главной находкой исследования является улучшение коррекции фосфатемии в неотобранной популяции диализных пациентов при резком снижении числа принимаемых таблеток ФСП, что улучшает перспективу долгосроч-

ного стабильного приема препарата. Аналогичное соотношение доз и эффекта получено также в фазе расширения регистрационного исследования III фазы [40]. А фармакоэкономический анализ представляет Вельфоро как наименее затратную схему лечения гиперфосфатемии в Российской Федерации [41].

Дополнительным направлением в медикаментозной коррекции гиперфосфатемии являются препараты, разными путями блокирующие всасывание фосфатов через кишечную стенку. Давно известный никотинамид ингибирует натрий-фосфатный котранспортер 2b в тонком кишечнике; требуются довольно большие дозы – 500-1000 мг/сут и более. Частыми побочными эффектами являются тромбоцитопения (17%) и диарея (8%). Все это приводит к тому, что (по данным мета-анализа 12 исследований [42]) надежный эффект получают только в коротких (8 недель) исследованиях (снижение фосфатов на 0,34; 95%ДИ 0,22÷0,46 ммоль/л), но не при продолжительности исследований 12 и 24 недели – на 0,19 (-0,01÷0,40) ммоль/л и 0,02 (-0,21÷0,23) ммоль/л соответственно. Малая молекула – ингибитор третьей изоформы натрий-водородного насоса (Тепаранор) вызывает снижение абсорбции натрия и фосфатов в кишечнике [43]. Её роль в качестве монотерапии или в комбинации ещё совсем не ясна.

Таким образом, не вызывает сомнения, что гиперфосфатемия является наиболее опасным компонентом МХН-ХБП и – одновременно – часто самым резистентным, требующим применения всех доступных ресурсов для коррекции: ограничение фосфатов в диете (с исключением неорганических фосфатных добавок), интенсификация диализной программы (преимущественно – время и кратность), доступная коррекция гиперпаратиреоза (хотя здесь существуют элементы и обратной связи) и медикаментозные средства, снижающие всасывание фосфатов в кишечнике. Параллельно идет поиск дополнительных эффективных критериев коррекции МХН-ХБП, в частности, оценка плазмы пациента на предмет склонности к кальцификации.

В нашем наблюдении уровни фосфатемии и их индивидуальная динамика существенно разнятся между группами и значимо связаны с комплаентностью пациентов диетическим ограничениям, гиперпаратиреозом, альбуминемией, сроками лечения, что требует индивидуализации подходов к коррекции гиперфосфатемии.

**Конфликт интересов:** Земченков А.Ю. получал гонорары за лекции от компаний Фрезениус-Каб, Санофи, Сотекс

**Conflict of interests:** Zemchenkov A.Yu. received honoraria for lectures from Fresenius-Kabi, Sanofi, Sotex

## Список литературы

1. Андрусов А.М., Бевзенко А.Ю., Вишневецкий К.А. и соавт. Рекомендации Российского Диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ*. 2015; 17(1):10-19.  
*Andusev A.M., Bevzenko A.Y., Vishnevskii K.A. et al.* Russian Dialysis Society Clinical Practice Guidelines on the healthcare quality evaluation while preparing for dialysis and during dialysis treatment in adults with CKD5D. *Nephrology and Dialysis (in Russ)*. 2015; 17(1):10-19.
2. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in HD patients: the COSMOS study. *NDT* 2015;30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.
3. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):27-38. doi: 10.1038/nrneph.2016.164.
4. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.036.
5. Pasch A. Novel assessments of systemic calcification propensity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):278-84. doi: 10.1097/MNH.0000000000000237.
6. Lorenz G, Steubl D, Kemmner S et al. Worsening calcification propensity precedes all-cause and cardiovascular mortality in haemodialyzed patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):13368. doi: 10.1038/s41598-017-12859-6.
7. Lorenz G, Mayer CC, Bachmann Q et al. Acetate-free, citrate-acidified bicarbonate dialysis improves serum calcification propensity—a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 May 30. doi: 10.1093/ndt/gfy134.
8. Dekker M, Pasch A, van der Sande F et al. High-Flux Hemodialysis and High-Volume Hemodiafiltration Improve Serum Calcification Propensity. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151508. doi: 10.1371/journal.pone.0151508.
9. Ермоленко ВМ, Филатова НН. Возможности диетического контроля гиперфосфатемии при ХБП (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014; 16(2): 228-235.  
*Ermolenko VM, Filatova NN.* Possibility of dietary control of hyperphosphatemia in CKD. Review. *Nephrology and Dialysis (in Russ)*. 2014; 16(2):228-235.
10. Zhang J, Liu J, Su J, Tian F. The effects of soy protein on chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(9):987-93. doi: 10.1038/ejcn.2014.112.
11. Rafieian-Kopaei M, Beigrezgari S, Nasri H, Kafeshani M. Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review. *Int J Prev Med*. 2017;8:105. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_244\_17
12. Рябов СИ, Кучер АГ, Григорьева НД и соавт. Эффекты различных вариантов малобелковой диеты на прогрессирование хронической почечной недостаточности и показатели нутриционного статуса на преддиализной стадии. *Тер. архив*. 2001; 73(6):10-5.  
*Riabov SI, Kucher AG, Grigor'eva ND et al.* Effects of

different variants of low-protein diet on progression of chronic renal failure and indices of nutritional status in predialysis stage. *Ter Arkh (in Russ)*. 2001;73(6):10-5.

13. *Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN et al*. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):76. doi: 10.1186/s12882-016-0275-x.

14. *Serpike VG, Kulikov A*. Budget Impact Evaluation of Treatment with a Low Protein Diet and Ketoanalogues of Essential Aminoacids for Predialysis Patients in Russian Federation. *Value Health*. 2014;17(7):A467. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1315.

15. *Zemchenkov A, Konakova IN*. Efficacy of the Essential Amino Acids and Keto-Analogues on the CKD progression rate in real practice in Russia - city nephrology registry data for outpatient clinic. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):62. DOI: 10.1186/s12882-016-0281-z

16. *Piccoli GB, Moio MR, Fois A et al*. The Diet and Haemodialysis Dyad: Three Eras, Four Open Questions and Four Paradoxes. A Narrative Review, Towards a Personalized, Patient-Centered Approach. *Nutrients*. 2017;9(4). pii: E372. doi: 10.3390/nu9040372.

17. *Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR*. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr*. 2007;17(5):350-4.

18. *Copland M, Komenda P, Weinhandl ED et al*. Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5S1):S24-S32. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.024.

19. *de Fornasari ML, Dos Santos Sens YA*. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):97-105. doi: 10.1053/j.jrn.2016.08.009.

20. *Carrigan A1, Klinger A1, Choquette SS et al*. Contribution of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. *J Ren Nutr*. 2014;24(1):13-9, 19e1. doi: 10.1053/j.jrn.2013.09.003.

21. *Jones WL*. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Ren Nutr*. 2001;11:90-96.

22. *Nelson SM, Sarabia SR, Christilaw E et al*. Phosphate-containing prescription medications contribute to the daily phosphate intake in a third of hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2017;27:91-96. doi: 10.1053/j.jrn.2016.09.007.

23. *Sherman RA, Ravella S, Kapoian T*. A dearth of data: the problem of phosphorus in prescription medications. *Kidney Int*. 2015;87:1097-1099. doi: 10.1038/ki.2015.67.

24. *DeSoi CA, Umans JG*. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Nov;4(5):1214-8.

25. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б.* Гемодиафильтрация: внимание на объем (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014. 16(1): 128-138.

*Zemchenkov A, Gerasimchuk RP, Sabodash AB*. Hemodiafiltration: attention on the volume. Review. *Nephrology and Dialysis (in Russ)* 2014; 16(1): 128-138.

26. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П.* Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ. *Нефрология и диализ*. 2018; тезисы XII Общероссийской конференции "РДО – 20 лет"; 18-20 октября 2018.

*Zemchenkov A, Gerasimchuk RP*. The results of the patients transfer to dialysis four times per week. *Nephrology and Dialysis*. 2018; XII All-Russia conference "RDS – 20 years"; October 18-20, 2018.

27. *Vishnevskii K, Volkova O, Zemchenkov A et al*. Correction of acidosis reduces the hyperphosphatemia severity in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32 (suppl\_3): iii618. doi: 10.1093/ndt/gfx175.MP516.

28. *Вишневецкий КА, Земченков АЮ, Комашина АВ и соавт.* Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: комплаентность и эффекты. *Нефрология и диализ*. 2009; 11(4):302-309.

*Vishnevskiy KA, Zemchenkov A, Kamoshnyia AV et al*. Intradialytic physical training: compliance and effects. *Nephrology and Dialysis (In Russ)*. 2009; 11(4):302-309.

29. *Streja E, Lau WL, Goldstein L et al*. Hyperphosphatemia is a combined function of high serum PTH and high dietary protein intake in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(5):462-468.

30. *Chen L, He JX, Chen YY et al*. Intensified treatment of hyperphosphatemia associated with reduction in parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):15-21. doi: 10.1080/0886022X.2017.1419966.

31. *Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, et al*. Do aluminum-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol*. 2011;12:20.

32. *Liu L, Wang Y, Chen H, et al*. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail*. 2014;36:1244-52. doi: 10.3109/0886022X.2014.938544.

33. *Hutchison AJ, Wilkie M*. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i62-i70.

34. *Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F et al*. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84(5):998-1008. doi: 10.1038/ki.2013.185.

35. *Sekercioglu N, Thabane L, Díaz-Martínez JP et al*. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156891. doi:10.1371/journal.pone.0156891

36. *Habbous S, Przech S, Martin J et al*. Cost-Effectiveness of First-Line Sevelamer and Lanthanum versus Calcium-Based Binders for Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease. *Value Health*. 2018;21(3):318-325. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.3020.

37. *McIntyre CW, Pai P, Warrick G et al*. Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermagate): a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):401-9. doi: 10.2215/CJN.02630608.

38. *Fukagawa M, Kasuga H, Joseph D et al*. Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron (III)-based phosphate binder, versus placebo in chronic kidney disease stage V Japanese patients on maintenance renal replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(1):135-43. doi: 10.1007/s10157-013-0815-7.

39. *Sprague SM, Floege J*. Sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia. *Expert Opin Pharmacother*.

2018;19(10):1137-1148. doi: 10.1080/14656566.2018.1491548.

40. *Floege J, Covic AC, Ketteler M et al.* Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(6):1037-46. doi: 10.1093/ndt/gfv006.

41. *Куликов А.Ю.* Гиперфосфатемия у больных с хронической болезнью почек: фармакоэкономический анализ текущей фосфат-связывающей лекарственной терапии в Российской Федерации. Современная организация лекарственного обеспечения. 2018; 5(2):49-58.

*Kulikov A.Yu.* Hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: pharmaco-economic analysis of current phosphate-binding drug therapy in the Russian Federation. Modern Organization of Drug Supply (In Russ). 2018; 5(2):49-58. doi: 10.30809/solo.2.2018.5

42. *Liu X, Yang R, Dai B et al.* Nicotinic acid and related compounds: A meta-analysis of their use for hyperphosphatemia in dialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(12):e0117. doi: 10.1097/MD.00000000000010117.

43. *Block GA, Rosenbaum DP, Leonssohn-Zachrisson M et al.* Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1933-42. doi: 10.1681/ASN.2016080855.

Дата получения статьи: 08.11.2018

Дата принятия к печати: 30.11.2018

Submitted: 08.11.2018

Accepted: 30.11.2018