

# НАРУШЕНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР В ГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 577.158:612.812.916:616.61—008—002.2

Поступила 29.04.2011 г.



**Н.А. Лобанова**, врач отделения диализа и гравитационной хирургии крови

Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь основных параметров фосфорно-кальциевого метаболизма и анемии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН).

**Материалы и методы.** Проанализированы показатели периферической крови и параметры фосфорно-кальциевого обмена у 108 пациентов с терминальной ХПН.

**Результаты.** У пациентов с терминальной ХПН до начала лечения гемодиализом тяжесть анемии коррелирует преимущественно с состоянием фосфорно-кальциевого обмена. Терапия анемии еще на додиализном этапе должна осуществляться не только средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа, но и с применением средств, корректирующих нарушение фосфорно-кальциевого обмена, желательна без использования препаратов, содержащих кальций.

**Ключевые слова:** терминальная хроническая почечная недостаточность, анемия, фосфорно-кальциевый обмен.

## English

### Phosphoric and calcium metabolism abnormality as an additional factor in anemia genesis in patients with end-stage chronic renal failure

**N.A. Lobanova**, Physician, the Department of Dialysis and Gravitational Blood Surgery

N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

**The objective of the investigation** is to study the relations of the main parameters of phosphoric and calcium metabolism and anemia in patients with an end-stage chronic renal failure (CRF).

**Materials and methods.** There have been analyzed the characteristics of peripheral blood and the parameters of phosphoric and calcium metabolism in 108 patients with end-stage CRF.

**Results.** In patients with end-stage chronic renal failure before the hemodialysis treatment, the severity of anemia correlates predominantly with the state of phosphoric and calcium metabolism. Anemia before the dialysis is to be treated not only by the preparations stimulating erythropoiesis and iron preparations but also by the remedies correcting phosphoric and calcium metabolism abnormality, preferably without using calcium preparations.

**Key words:** end-stage chronic renal disease, anemia, phosphoric and calcium metabolism.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена сопровождают практически всех пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) любого генеза. Одним из наиболее часто встречающихся и максимально изучаемым осложнением ХПН является вторичный гиперпаратиреоз [1, 2].

Приемлемым уровнем в крови пациентов с терминальной ХПН можно считать для паратиреоидного гормона (ПТГ) — 150—300 пг/мл, для фосфора — 1,3—1,8 ммоль/л, для кальция — 2,10—2,37 ммоль/л [3, 4].

Важность контроля уровня фосфатов у больных на гемодиализе трудно переоценить. При поддержании кальция на желаемом уровне высокий уровень фосфора может приводить к повышению кальциево-фосфорного произведения ( $Ca \times P$ ) и возрастанию риска кальцификации клапанов сердца, сосудов и мягких тканей [4, 5]. Кальцификация сосудов является предиктором повышенной сердечно-сосудистой и общей смертности [6]. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что вторичный гиперпаратиреоз служит одной из при-

Для контактов: Лобанова Надежда Анатольевна, тел. раб. 8(831)438-91-85, тел. моб. +7 909-293-58-74; e-mail: lobanovy@inbox.ru.

чин возникновения анемии при ХПН, возможно, за счет уменьшения плацдарма кроветворения вследствие развития фиброзного остеоита, фиброза и кальциноза костного мозга [7, 8]. Однако этот вопрос остается дискуссионным.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь основных параметров фосфорно-кальциевого метаболизма и анемии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови НОКБ им. Н.А. Семашко. Проведено обследование 108 больных с терминальной стадией ХПН, средний возраст —  $51 \pm 11,5$  года. Выделено две группы: 1-я — 50 пациентов, не получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) и лечение анемии, 2-я — 58 пациентов, получающих ЗПТ методом программного гемодиализа (ГД) и стандартное лечение анемии при ХПН. Применялись средства, стимулирующие эритропоэз (Рекормон, Эпрекс), препараты железа [9]. Обе группы были сопоставимы по возрастно-половому составу, характеру патологии. Для определения тяжести ХПН использовалась классификация хронической болезни почек, предложенная рабочей группой K/DOQI [3]. Последнюю, V стадию, при которой скорость клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин и пациенту показано проведение заместительной почечной терапии, в нашей стране обозначают понятием «терминальная ХПН» [4]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD [10].

Наличие анемии в исследуемых группах устанавливали на основании критериев ВОЗ. Для оценки ее частоты и тяжести определяли количество эритроцитов, уровень гематокрита, гемоглобина, эритроцитарные индексы — средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в одном эритроците (MCHC). Согласно большинству имеющихся рекомендаций, цель лечения — достичь уровня гемоглобина более 110 г/л, и это в равной степени относится как к больным в преддиализных стадиях хронической болезни почек, так и к больным на диализе и после трансплантации почки [4, 9].

Показатели фосфорно-кальциевого обмена (уровень общего и ионизированного кальция, фосфора в сыворотке крови, общая щелочная фосфатаза — ЩФ) определялись на биохимическом анализаторе KONELAB 60i (Финляндия), уровень интактного ПТГ (иПТГ) — на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 (Япония).

Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие терминальной стадии ХПН (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин, рассчитанная по формуле MDRD); 2) отсутствие признаков кровотечения; 3) отсутствие лечения препаратами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа в группе додиализных пациентов.

Критериями исключения служили: 1) наличие постгеморрагической анемии; 2) наличие диагностированного онкологического заболевания на момент включения в исследование; 3) наличие сахарного диабета как основной или сопутствующей патологии.

Контрольную группу составили 20 пациентов с заболеванием почек без почечной недостаточности и анемии, сопоставимые с больными ХПН по возрастно-половому составу.

Для оценки результатов исследований использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0. Выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. В случае отличия распределения от нормального применяли методы непараметрической статистики, для нормально распределенных данных в ходе их описания использовали среднее и средне-квадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Для прочих количественных показателей описание приведено с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха: Me [25p; 75p]. Для попарного сравнения независимых групп использовался критерий Манна—Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществлялся с помощью критерия Спирмена. В качестве уровня статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Несмотря на проводимое лечение анемии в группе диализных пациентов и отсутствие такового у пациентов на додиализной стадии, она встречалась у большинства больных в обеих группах: в группе получающих ГД — в 72% случаев, в группе без ГД — в 87,8% случаев.

Анализ содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, индексов эритроцитов у больных терминальной ХПН (табл. 1) показал, что уровень Hb, Ht и эритроцитов у пациентов с терминальной ХПН статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе. В группе больных, находящихся на ГД, эти же показатели были статистически значимо выше, чем в группе не получающих диализную терапию ( $p < 0,001$ ).

При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) практически всех параметров, кроме уровня ионизированного кальция в группе без ГД, у

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в исследуемых группах, Me [25%; 75%]

Показатель	Группы		
	контрольная	без ГД	ГД
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,61 (4,42; 5,17)	3,13 (2,56; 3,57)*	3,74(3,40; 4,11)**
Гемоглобин, г/л	128 (123; 144)	84 (65; 100)*	110,5 (101; 117)**
Гематокрит, %	40 (38; 44)	32 (30; 33)*	34 (32; 37)**
MCV, фл	87 (85; 90)	86 (83; 89)	90 (88; 92)**
MCH, пг	28,3 (26,7; 29,8)	27,2 (25,5; 29,6)	29,1 (27,4; 30,7)*
MCHC, г/л	318 (309; 340)	316 (305; 336)	331 (311; 336)

\* — статистически значимая разница значений с группой контроля,  $p < 0,001$ ; \* — по сравнению с додиализной группой (без ГД),  $p < 0,001$ .

пациентов с терминальной ХПН и группы контроля (табл. 2).

В группе додиализных больных уровень общего Са сыворотки незначительно, но достоверно ниже, а уровень фосфора — в 2,6 раза достоверно выше, чем в группе контроля. Незначительная гипокальциемия и гиперфосфатемия у додиализных больных привели к достоверному ( $p < 0,05$ ) повышению фосфорно-кальциевого произведения по сравнению с группой контроля и, как следствие, — к гиперпаратиреозу. Уровень иПТГ у них в 9 раз выше, чем в группе контроля, и превышает максимально допустимый рекомендуемый уровень [3, 9]. В качестве показателя костеобразования нами была использована общая активность ЩФ, уровень которой в группе пациентов без ГД в 1,7 раза выше, чем в контрольной.

Группа пациентов, находящихся на диализе, отличалась от контрольной группы по всем исследуемым показателям, в том числе и по уровню ионизированного кальция, который был достоверно ниже, чем в группе контроля и в группе без ГД. При сравнении группы ГД и группы контроля прослеживалась та же тенденция, что и у додиализных больных. Отмечались гипокальциемия, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, увеличение фосфорно-кальциевого произведения.

Обращает на себя внимание тот факт, что при сравнении больных с терминальной ХПН, находящихся на диализе и без ГД, не обнаружено достоверных различий в показателях фосфорно-кальциевого обмена, кроме описанной выше гипокальциемии за счет ионизированного кальция.

Принято считать, что причинами вторичного гиперпаратиреоза являются гипокальциемия, снижение уровня циркулирующего кальцитриола (активного витамина  $D_3$ ) и задержка фосфатов, а ионы  $Ca^{2+}$  — жизненно важные компоненты организма, принимающие участие в формировании многих его структур и регуляции течения метаболических процессов. Для поддержания сывороточного уровня кальция в норме и для профилактики вторичного гиперпаратиреоза имеются три основные возможности: назначение препаратов кальция, контроль сывороточного уровня неорганического фосфора, терапия препаратами активных метаболитов витамина  $D_3$ . Первые две задачи в нефрологии решаются одновременно, поскольку препараты кальция являются также веществами, связывающими фосфор. В нашей стране для связывания фосфора в основном применяют карбонат кальция, начальная доза которого обычно равна 1,5 г элементарного кальция в день, или примерно 3—4 г порошка. Необходимая доза может в два раза и более превышать эти количества [4].

В нашем исследовании взаимосвязи параметров фосфорно-кальциевого метаболизма с анемией в группе пациентов, не получающих диализную тера-

Таблица 2

**Показатели фосфорно-кальциевого обмена у исследуемых пациентов, Ме [25%; 75%]**

Показатель	Рекомендуемые значения (К/DOQI, 2002)	Группы		
		контрольная	без ГД	ГД
Са общ., ммоль/л	2,10—2,37	2,28 (2,10; 2,39)	2,1 (1,80; 2,22)*	2,17 (2,00; 2,31)*
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	Нет рекомендаций	0,96 (0,92; 0,99)	1,00 (0,90; 1,09)	0,87 (0,82; 0,94)**
Р, ммоль/л	1,13—1,78	0,9 (0,2; 1,1)	1,8 (1,4; 2,3)*	1,8 (1,4; 2,1)*
Р×Са	<4,5	1,83 (1,14; 1,99)	3,74 (2,85; 4,69)*	3,73 (2,71; 4,60)*
ЩФ, ед./л	Нет рекомендаций	75,5 (59,5; 83,0)	127 (91; 197)*	134 (101; 253)*
иПТГ, пг/мл	150—300	34,75 (7,50; 62,00)	306 (223; 517)*	471,9 (159,0; 670,0)*

\* — статистически значимая разница значений по сравнению с группой контроля,  $p < 0,05$ ; \* — по сравнению с додиализной группой (без ГД),  $p < 0,001$ .

пию, обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и содержанием иПТГ ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ), а также ионизированным кальцием ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,003$ ) и достоверная обратная связь между количеством эритроцитов и фосфорно-кальциевым произведением ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,005$ ). На основании этого есть все основания предполагать, что назначение препаратов кальция пациентам с ХПН не всегда оправдано. В то же время в группе больных, находящихся на ГД, данные корреляционные зависимости не обнаружены, что требует дальнейших исследований.

**Заключение.** Нарушение фосфорно-кальциевого обмена при терминальной хронической почечной недостаточности является закономерным свидетельством прогрессирования основного патологического процесса. К особенностям взаимосвязи показателей фосфорно-кальциевого метаболизма и анемии можно отнести обратную корреляционную зависимость между анемией и уровнем  $Ca^{2+}$  в плазме у додиализных пациентов. С учетом этих данных в комплексной терапии анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо использовать фосфатбиндеры (препараты, связывающие фосфор), не содержащие кальций, и средства, направленные на коррекцию вторичного гиперпаратиреоза.

**Литература**

1. Неополитанский В.Ю., Шило В.Ю., Александров Ю.К., Мартынов Л.В., Лебедев А.В. Анемия при вторичном гиперпаратиреозе. Анемия 2005; 4: 25—29.
2. Mizumoto D., Watanabe Y., Fukuzava Y. et al. Identification of risk factors of secondary hyperparathyroidism undergoing long-term hemodialysis with vitamin  $D_3$ . Nephrol Dial Transpl 1994; 9(12): 1751—1758.
3. National Kidney Foundation Disease. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1—266.
4. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М; 2009; 720 с.

5. *Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al.* The Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353—362.
6. *Henry R.M.F., Kostense P.J., Bos G. et al.* Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402—1407.
7. *Ильин А.П., Богоявленский В.Ф., Газизов Р.М., Захаров Ю.Н., Шило В.Ю.* Особенности развития анемического синдрома у больных хронической почечной недостаточностью в возрасте старше 55 лет, находящихся на лечении программным гемодиализом. *Анемия* 2005; 1: 34—41.
8. Руководство по диализу. Ред. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. М; 2003; 774 с.
9. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006; 3: 3—19.
10. *Levin A., Thompson C.R., Ethier J.* Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125—134.