

УДК 616-089.5

DOI: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143230

Галушко О.А.¹, Бабак С.І.², Болюк М.В.¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Приховані небезпеки періопераційного періоду: фокус на гіпофосфатемії

Резюме. Гіпофосфатемія (ГФЕ) — один із частих електролітних розладів, для розвитку якого в періопераційному періоді є багато причин. Ми проаналізували базу даних Medline за останні 20 років із метою ідентифікування статей, які містили б як одне з ключових слово «гіпофосфатемія». До пошуку включили клінічні й експериментальні дослідження, огляди та повідомлення про клінічні випадки за наявності англomовного резюме. Цей пошук дав 1754 публікації. На основі вивчених статей нами були підсумовані відомості про метаболізм фосфатів, основні клінічні прояви ГФЕ, вплив ГФЕ на перебіг періопераційного періоду. Авторами наведений власний досвід виявлення і лікування ГФЕ. Загалом визначення рівнів фосфатів проведено в 328 хворих, які перенесли хірургічні втручання в операційних різного хірургічного профілю. Найбільш висока частота ГФЕ спостерігалася в опікових хворих (23,08 %), після нейрохірургічних (17,94 %) та абдомінальних (17,64 %) оперативних втручань. Установлено, що корекцію ГФЕ тяжкого ступеня доцільно проводити внутрішньовенним введенням препарату D-фруктозо-1,6-дифосфату натрію — Езафосфіни. Після проведеної корекції цим препаратом рівень фосфатемії стабілізувався до референтних значень, що збіглося з клінічним покращанням стану пацієнтів. Хворі загалом добре перенесли терапію Езафосфіною, у жодного не було зареєстровано побічних ефектів.

Ключові слова: гіпофосфатемія; періопераційний період; Езафосфіна

Вступ

У багатьох пацієнтів хірургічних стаціонарів у період від передопераційного огляду до виписки на післяопераційну реабілітацію можуть виникати певні особливості перебігу захворювання та ускладнення. Деякі з них мають маніфестний характер і яскраву клініку (больовий синдром, ранова інфекція, лихоманка тощо). Але є й такі процеси, що розвиваються поступово, приховано, проте можуть призводити до тяжких наслідків і навіть погіршувати загальні результати лікування. До таких порушень слід віднести насамперед порушення водно-електролітного балансу. Причиною цих порушень є як сама хірургічна патологія (наприклад, перитоніт, кишкова непрохідність, пілородуоденальний стеноз), так і наявна у хворого супутня патологія (декомпенсований цукровий діабет, серцева недостатність тощо) [2].

Одним із прихованих порушень водно-електролітного обміну є гіпофосфатемія (ГФЕ), що часто розвивається непомітно для хворого і лікаря, маскується за клінічною картиною основного захворювання, проте несе приховану небезпеку розвитку тяжких ускладнень. У той же час залишаються точно не встановленими частота виникнення ГФЕ у хворих у періопераційному періоді, обсяги та способи її корекції, ефективність та безпечність такої терапії.

Для того щоб спробувати дати відповідь на поставлені питання, було проведено дослідження бази даних Medline з метою ідентифікування статей, які містили б як одне з ключових слово «гіпофосфатемія». За останні 20 років (з 1 серпня 1998 р. по 1 серпня 2018 р.) цей пошук дав 3244 статті. До пошуку включили клінічні та експериментальні дослідження, огляди та повідомлення про клінічні

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Галушко Олександр Анатолійович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

For correspondence: Oleksandr Halushko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

Таблиця 1. Функції фосфату (Gaasbeek A., Meinders A.E., 2005)

Форма	Функція
Гідроксіапатит	Функція кістки
Фосфоліпіди	Структура клітинних мембран
Аденозинтрифосфат (АТФ) та креатинфосфат	Запаси енергії та метаболізм
Нуклеїнові кислоти та нуклеопротейни	Генетична трансляція
Фосфориліяція протеїнів	Ключовий регуляторний механізм, активація ферментів, активація клітинного сигнального каскаду
2,3-дифосфогліцерат	Модуляція вивільнення кисню гемоглобіном
Неорганічний фосфат	Кислотно-лужний буфер

випадки за умови наявності англомовного резю-
ме. При обмеженні вибірки зазначеними умовами
були отримані посилання на 1754 публікації. Усі
статті були проаналізовані на предмет ставлення
до хворих у періопераційному періоді. Ці публіка-
ції були досліджені особливо детально. Натомість
статті про хронічну гіпофосфатемію (наприклад,
внаслідок спадкових гіпофосфатемічних синдро-
мів) були виключені.

На основі вивчених статей нами були підсумо-
вані відомості про метаболізм фосфатів та методи
лікування порушень обміну цих іонів, які викладені
нижче в наведеному матеріалі.

Метаболізм фосфату та причини гіпофосфатемії у хворих у періопераційному періоді

Фосфор є суттєво важливим елементом для всіх живих клітин із різноманітними функціями (табл. 1) [12].

Баланс фосфату є наслідком комплексної вза-
ємодії між надходженням та видаленням фосфату.
Нормальні рівні сироваткового фосфату — від 0,80
до 1,45 ммоль/л (2,5–4,5 мг/дл). Близько 300 мг
фосфатів надходять та втрачаються з кісток щод-
ня. Надмірна втрата або порушення надходження
фосфатів у кістки супроводжується остеомаліцією.
Метаболізм фосфору в кістках детермінується ба-
гатьма факторами (паратгормоном, вітаміном D,
статевими гормонами, кислотно-основним станом,
запальним процесом) [16]. Особливості фосфорно-
го гомеостазу наведені на рис. 1.

Гіпофосфатемія

Незважаючи на важливість функцій сполук
фосфору в організмі, рутинного визначення вмісту
цього мікроелемента в періопераційному періоді в
сироватці крові не проводять. Саме тому ГФЕ, що
інтраопераційно виникає з частотою від 44,8 до 63 %
[24], часто залишається незафіксованою. Оскільки
фосфати є своєрідним субстратом для АТФ-
залежних метаболічних процесів, гіпофосфатемія в
періопераційному періоді є суттєвим фактором, що
впливає на результат хірургічного втручання. «Про-
пущене» інтраопераційне зниження вмісту фосфо-
ру, особливо під час великих кардіохірургічних та

абдомінальних втручань, може спричинити усклад-
нення в післяопераційному періоді [24].

Гіпофосфатемією називають зменшення вмі-
сту фосфору в сироватці крові нижче звичайного
рівня (менше 2,5 мг/дл або 0,8 ммоль/л для дорос-
лих) [17]. У нормі рівень фосфору в плазмі крові
становить 0,80–1,45 ммоль/л. Залежно від рівня
фосфатів у плазмі крові розрізняють легку (0,65–
0,80 ммоль/л), помірну (0,32–0,65 ммоль/л) та тяж-
ку (< 0,32 ммоль/л) гіпофосфатемію [1]. Частота
ГФЕ в загальній популяції госпіталізованих паці-
єнтів становить 0,2–2,2 %, проте в певних когортах
хворих може траплятися більше ніж у 21,5 % випад-
ків [12]. ГФЕ іноді виникає за відсутності дефіци-
ту фосфору в клітинах, але її розвиток, як правило,
асоціюють з істинним виснаженням запасів фосфо-
ру в організмі.

Гіпофосфатемія може виникати внаслідок трьох
механізмів [3, 12]:

- зниженого поглинання (всмокування) в ки-
шечнику,
- збільшеної ниркової екскреції,
- внутрішнього перерозподілу неорганічного
фосфату.

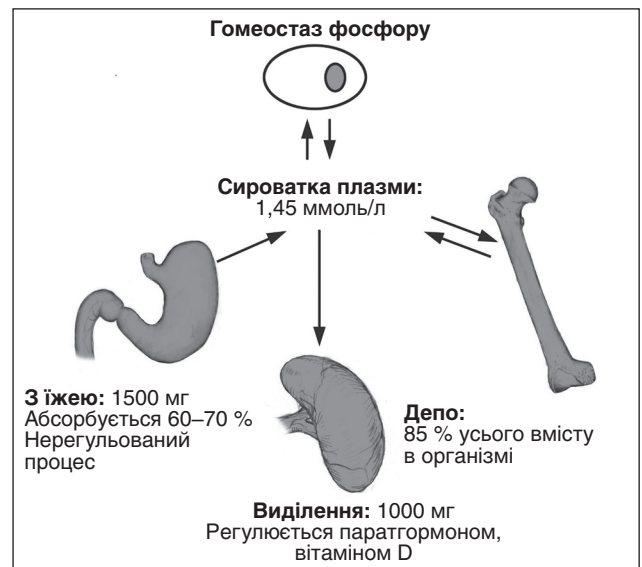


Рисунок 1. Фосфорний гомеостаз (адаптовано за [12])

Зменшення інтенстиального поглинання фосфату рідко викликає гіпофосфатемію. Так само й низькофосфатна дієта, що підвищує ниркову реабсорбцію та підвищує інтенстиальне всмоктування фосфату.

Перерозподіл через мембрану клітини — найбільш загальна причина ГФЕ у періопераційному періоді, що може бути викликана численними клінічними станами [6, 12]:

- індуковане респіраторним алкалозом збільшення внутрішньоклітинного рН призводить до активізації гліколізу, що потребує входження в клітину глюкози і фосфату [25];

- призначення глюкози та інсуліну також стимулює метаболізм вуглеводів, у результаті чого фосфат переміщується в клітини разом із глюкозою;

- високі сироваткові рівні катехоламінів, таких як епінефрин та норепінефрин (незалежно, чи ендогенного, чи екзогенного походження), викликають зниження рівня фосфату сироватки [15];

- поглинання фосфату клітинами підвищується за певних специфічних умов, наприклад при синдромі голодної кістки¹, та в разі хвороб зі швидкою проліферацією клітин, наприклад при гострій лейкемії;

- ниркове виділення фосфату підвищується при метаболічному ацидозі та застосуванні багатьох ліків, таких як сечогінні, глюкокортикоїди [22], аміноглікозиди, антиретровірусні засоби та протипракові ліки.

Причинами ГФЕ в післяопераційному періоді можуть бути численні перелічені фактори та їх комбінації [29]. Це особливо стосується великої хірургії, наприклад кардіохірургії чи хірургії черевної аорти. Роль екстракорпорального кровообігу не з'ясована.

Залежність між рівнем сполук фосфору в крові та частотою розвитку кардіопульмональних ускладнень після хірургічних втручань на печінці була виявлена ще наприкінці ХХ століття [1, 13]. Автори опублікованого у 2014 році у США аналізу 749 випадків гепатектомії (major hepatectomy) зазначають, що підвищення рівня фосфору > 2,4 мг/дл на 2-гу добу після операції та зниження до критичного рівня на 3-тю добу вірогідно пов'язані з розвитком печінкової недостатності [18].

Важливе значення підтримці нормального вмісту фосфору надають протоколи ERAS із **гепатобілярної хірургії**. У 2017 році Susanne G. Warner та співавтори, провівши огляд літературних джерел та самостійно проаналізувавши 125 клінічних випадків резекції печінки різної складності та

часткової гепатектомії, запропонували як маркер подальшого одужання використовувати періопераційну концентрацію фосфатів у крові [33]. В іншому дослідженні виділено кілька критичних періодів щодо розвитку гіпофосфатемії: 2-га та 44-та години після операції, а також період між 36-ю та 72-ю годинами [20].

У разі резекції печінки ГФЕ < 1,5 мг/дл асоційована зі збільшенням частоти інфекційних ускладнень [33]. Якщо вміст фосфатів нижчий 1,0 мг/дл, ризик кардіопульмональних ускладнень, кровотечі та печінкової недостатності в післяопераційному періоді суттєво вищий [13].

Цікавим є опубліковане нещодавно ретроспективне обсерваційне ревію 8 випадків гіперглікемії, резистентної до інсулінотерапії, у хворих після **кардіохірургічних операцій** із застосуванням апарату штучного кровообігу. Гіперглікемію вдалося ліквідувати корекцією ГФЕ. Усім пацієнтам проводилася швидка інфузія інсуліну з метою корекції гіперглікемії, під час чого зафіксовано ГФЕ [11]. Автори рекомендують визначати рівень фосфатів у крові в ранньому післяопераційному періоді при кардіохірургічних втручаннях [11].

Важливим аспектом у передопераційній підготовці пацієнтів є корекція анемії. Однією з порівняно нових методик, що набуває все більшої популярності, є застосування внутрішньовенних та пероральних препаратів заліза (Patient's Blood Management протоколи). У нещодавно опублікованих дослідженнях автори звертають увагу на досить нетипове **ускладнення терапії препаратами заліза** — гіпофосфатемію, від легкої асимптоматичної до тяжкої [21, 35]. Розвиток гіпофосфатемії пов'язують зі зростанням рівня у крові фактора росту фібробластів 23 (FGF-23). Найвищий ризик розвитку такого ускладнення виникає при прийомі препаратів заліза (залізної карбоксимальтози, полімальтози заліза та сахаризованого оксиду заліза) [35].

Гіпофосфатемія виникає в значній кількості пацієнтів, які перенесли **трансплантацію нирки** (50–80 %), майже одразу після трансплантації [31]. У багатьох пацієнтів цей стан спостерігається протягом усього періоду функціонування трансплантата і вірогідно зумовлений уже згаданим FGF23 (посилює фосфатурию, знижуючи синтез кальцитріолу, та накопичується у разі хронічної хвороби нирок) [4]. Зниження рівня фосфатів у крові спостерігається на 3–4-му тижні після операції, особливо в пацієнтів із гострим відторгненням трансплантата та в разі високого доопераційного рівня паратгормона [32]. Причиною такого зниження вмісту фосфору в посттрансплантаційному періоді є посилене його виведення із сечею.

Гостра тяжка гіпофосфатемія часто виникає у хворих на **хронічний алкоголізм**, але також описана в пацієнтів, які страждають від порушення харчування (анорексія, булімія тощо), і пацієнтів, які перебувають на парентеральному харчуванні в післяопераційному періоді [23].

¹ Синдром голодної кістки (Hungry-bone syndrome) — гіпокальціємія, що виникає після оперативного втручання з приводу гіперпаратиріозу у пацієнтів із тяжким тривалим захворюванням (вторинний або третинний гіперпаратиріоз при нирковій недостатності). Сироватковий кальцій швидко депонується в кістках. Цей синдром також зрідка зустрічається після корекції довготривалого метаболічного ацидозу або після тироїдектомії з приводу гіпертироїдизму.

Повідомлялося, що гіпофосфатемія часто виникає в **травмованих пацієнтів** [9]. Нирковий метаболізм фосфату змінений у травмованих пацієнтів, що призводить до неадекватно збільшеної екскреції фосфату. Гіпофосфатемія також зустрічається в постраждалих від опіків, у яких фосфат втрачається через шкіру [5, 10]. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою індукція поліурезу може бути посилюючим фактором [26].

У пацієнтів із недоїданням (мальнутрицією) так званий **refeeding-синдром** може виникати тоді, коли вони отримують парентеральне харчування. Синдром характеризується численними метаболічними аномаліями, включаючи виснаження загальних запасів фосфору організму та перерозподіл фосфатів в інтрацелюлярний простір, що може закінчитися тяжкою гіпофосфатемією [19].

Симптоми гіпофосфатемії

Рівні фосфату сироватки точно не відображують загальні запаси фосфора організму; отже, ступінь гіпофосфатемії не завжди корелює з наявними симптомами. Хоча в більшості пацієнтів із гіпофосфатемією симптоми не розвиваються, фатальні ускладнення в літературі описані. Загальний механізм ускладнень, викликаних гіпофосфатемією, полягає в порушенні енергетичного метаболізму, що призводить до кліткової дисфункції в мультиорганичних системах. Симптоми підсумовані в табл. 2.

Тяжка ГФЕ може спричинити **рабдоміоліз**, що пов'язано з різким підвищенням вмісту креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази в організмі. Цей клінічний синдром (м'язова слабкість, міалгія, міоглобінурія) найчастіше описаний у хворих із хронічним алкоголізмом, проте зустрічаються випадки рабдоміолізу й серед інших категорій пацієнтів. Наприклад, у 2015 році описано випадок рабдоміолізу в 10-річній дівчинки, хворої на цукровий діабет 1-го

типу, госпіталізованої з приводу діабетичного кетоацидозу. Концентрація фосфатів у плазмі крові становила 0,256 ммоль/л [27].

Респіраторні ефекти

ГФЕ асоціюється з дисфункцією дихальних м'язів, що може призвести до (гострого) ушкодження легень та невдач при відлученні від респіратору [27]. Вважається, що механізм цих явищ пов'язаний зі зменшенням доступності фосфат-вміщуючих енергетичних джерел. Зниження вмісту 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ) зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вліво та зменшує доставку кисню до периферичних тканин. Це могло б бути особливо важливим для пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, тому що ці пацієнти можуть мати більш високі рівні 2,3-ДФГ, які компенсують гіпоксемію. Крім того, ГФЕ також асоціюється зі зниженням оксигенації тканин після корекції рівня 2,3-ДФГ [7].

Кардіоваскулярні ефекти

ГФЕ може призводити до міокардіальної дисфункції та аритмій. За наявності тяжкої гіпофосфатемії описані випадки тяжкої гострої серцевої недостатності. ГФЕ, що виникла після кардіохірургічних операцій, асоціювалася з більш високою потребою в інотропній підтримці [8]. При корекції ГФЕ відбувалося покращання (збільшення) хвилинного об'єму серця (серцевого викиду) [34]. ГФЕ — значимий предиктор шлуночкової аритмії та інших аритмій у пацієнтів із сепсисом [28].

Гіпофосфатемія та летальність

Численні дослідження показують взаємозв'язок між гіпофосфатемією та підвищеною летальністю [8, 14, 30, 34]. Тяжка ГФЕ є предиктором дуже значного (до 8-разового) підвищення летальності в пацієнтів із сепсисом [30]. Однак ГФЕ не асоціюється

Таблиця 2. Симптоми гіпофосфатемії [29]

Респіраторні	— Дисфункція дихальних м'язів: – гостра дихальна недостатність, – утруднення при відлученні від ШВЛ — Зниження периферичної доставки кисню
Кардіоваскулярні	— Зниження скорочувальної здатності міокарда: – гостра серцева недостатність, – збільшення потреби в інотропній підтримці — Аритмії: – шлуночкова тахікардія, – надшлуночкова тахікардія, – екстрасистолія
Гематологічні	— Гемоліз — Дисфункція лейкоцитів
Ендокринні	— Інсулінорезистентність
Нейром'язові	— Слабкість скелетних м'язів — Рабдоміоліз — Полінейропатія — Зміни психічного статусу — Епілептичні напади — Енцефалопатія — Центральний мієліноліз моста

з підвищеною летальністю після кардіохірургічних операцій [8]. Залишається неясним, чи ГФЕ дійсно незалежно сприяє збільшенню летальності, чи це просто маркер тяжкості захворювання. Питання, чи корекція ГФЕ зменшує летальність пацієнтів, залишається на сьогодні не з'ясованим.

Корекція гіпофосфатемії

У зв'язку із значним поширенням гіпофосфатемії у хворих, які підлягають хірургічному лікуванню, рекомендована часта лабораторна перевірка, особливо в згаданих групах високого ризику. Зазвичай рекомендують коригувати гіпофосфатемію в гіпофосфатемічних пацієнтів за наявності специфічної симптоматики [3]. Однак жодне рандомізоване контрольоване дослідження не вказує на те, що незалежна корекція гіпофосфатемії в безсимптомних пацієнтів покращує наслідки лікування.

Корекція гіпофосфатемії можлива пероральним та внутрішньовенним шляхами. Відповідно, необхідно знати:

- коли показана внутрішньовенна терапія фосфатом,
- скільки потрібно вводити фосфату,
- як швидко фосфат повинен бути введений.

Внутрішньовенна терапія зазвичай рекомендована при симптомній гіпофосфатемії та рівні фосфату < 0,82 ммоль/л.

Помірна гіпофосфатемія може лікуватися пероральним призначенням фосфату. Пацієнти, які отримують харчування після періоду голодування, часто мають дефіцит фосфату, такий додатковий фосфат повинен бути доданий до харчових продуктів. Додаткова профілактична стратегія полягає в поступовому нарощуванні калоричного навантаження [19]. Загальна потреба у фосфаті не може бути спрогнозована за рівнем фосфату сироватки через те, що фосфат пересувається між численними компартментами організму.

Слід зазначити, що через поточний брак доказів сироватковий рівень фосфату рутинно не вимірюється в пацієнтів у періопераційному періоді.

Аналіз власного досвіду

У КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» у 2013 році було запроваджено визначення показників рівня фосфатів у пацієнтів відділення інтенсивної терапії загального профілю. Для виявлення та підтвердження ГФЕ хворим проводили комплекс досліджень. Зокрема, крім рівня фосфатів у сироватці крові, визначали рівні магнію, кальцію та калію в сироватці крові. Це пов'язано з такими аргументами:

- гіпомагніємія часто пов'язана з переміщенням фосфатів у клітини;
- гіперкальціємія характерна для первинного гіперпаратиреозу;
- при певній етіології гіпофосфатемії, такий як алкоголізм та діабетичний кетоацидоз, можливі зміни рівня калію.

У деяких пацієнтів для виключення найчастіших факторів гіпофосфатемії (наприклад, сепсису, печінкової енцефалопатії) проводили відповідні дослідження, включаючи розгорнутий загальний аналіз крові, визначення вмісту лактату та аміаку в сироватці крові. За підозри на наявність дихального алкалозу як етіології ГФЕ визначали склад газів артеріальної крові.

Загалом визначення рівнів фосфатів проведено у 328 хворих, які перенесли хірургічні втручання в операційних різного хірургічного профілю. Розподіл хворих за профілем оперативних втручань і частотою виявлення гіпофосфатемії поданий у табл. 3.

Як видно з табл. 3, ГФЕ в середньому виявлялася в 14,33 % хворих, обстежених на рівень фосфатемії. При цьому більш висока частота ГФЕ спостерігалася в опікових хворих (23,08 %), після нейрохірургічних (17,94 %) та абдомінальних (17,64 %) оперативних втручань. Натомість, більш рідко ГФЕ зустрічалася

Таблиця 3. Розподіл хворих за профілем оперативних втручань і частотою виявлення гіпофосфатемії

Профіль хірургії	Число обстежених, n	Виявлено ГФЕ, n (%)		
		Загалом	До операції	Після операції
Абдомінальна	68	12 (17,64)	2 (2,94)*	10 (14,70)**
Судинна	27	4 (14,81)	1 (3,70)*	3 (11,11)*
Травматологія	32	3 (9,37)	1 (3,12)	2 (6,25)
Нейрохірургія	78	14 (17,94)	1 (1,28)*	13 (16,66)**
Щелепно-лицьова	19	2 (10,52)	0 (0)	2 (10,52)*
Урологія	14	1 (7,14)	0 (0)	1 (7,14)*
Торакальна	26	2 (7,69)	1 (3,84)	1 (3,84)
Проктологія	27	2 (7,41)	1 (3,70)	1 (3,70)
Оториноларингологія	11	1 (9,09)	0	1 (9,09)*
Комбустіологія	26	6 (23,08)	3 (11,54)	3 (11,54)
Загалом, n (%)	328	47 (14,33)	10 (3,05)*	37 (11,28)**

Примітки: * — різниця між етапами до та після операції вірогідна ($p < 0,05$; χ^2); ** — різниця між етапами до та після операції вірогідна ($p < 0,01$; χ^2).

після проктологічних, торакальних та урологічних операцій (близько 7 % хворих).

При аналізі таблиці видно також, що ГФЕ відносно рідко виявлялася в передопераційному періоді — лише в 3,05 % хворих. Тоді як у післяопераційному періоді частота ГФЕ становила вже 11,28 % ($p < 0,01$; χ^2). Крім того, виявилося, що частота виявлення ГФЕ (у тому числі і ГФЕ тяжкого ступеня) зростає протягом перебування хворого в лікарні (рис. 2).

Як видно з наведеного графіку, кількість хворих із вперше виявленою ГФЕ поступово зростала до 8–9-го дня перебування в стаціонарі.

Для корекції виявленої гіпофосфатемії усім хворим із рівнем неорганічного фосфору плазми нижче 0,6 ммоль/л проводилося в/в введення препаратів фосфору. У пацієнтів наведених груп використовували внутрішньовенний препарат D-фруктозо-1,6-дифосфату натрію — Езафосфіну® («Біомедика Фоскама Груп С.П.А.», Італія), яка містить 100 мг/мл D-фруктозо-1,6-дифосфат натрію, що еквівалентно 75 мг/мл D-фруктозо-1,6-дифосфорної кислоти (приблизно 0,47 мг-екв/мл фосфору). Вибір коригуючого препарату базувався на тому, що в Україні інші препарати фосфатів для внутрішньовенного введення (натрію або калію фосфат) для клінічного використання не доступні.

Залежно від тяжкості ГФЕ добова доза коливалася в межах від 70 до 120 мг/кг діючої речовини, що в середньому становило 5–9 г (1–2 флакони Езафосфіни) на добу. У наших пацієнтів курс лікування тривав 1–2 доби. Потреби в повторному в/в введенні Езафосфіни не виникало.

Коли рівень фосфору плазми перевищував 0,75 ммоль/л, корекцію продовжували пероральними препаратами фосфору в добовій дозі 1200–1500 мг/добу. Необхідно пам'ятати, що на фоні прийому пероральних препаратів фосфору можливий розвиток діареї, що ускладнює корекцію. Тому в деяких випадках можна замість пероральної підтримуючої дози вводити по 500 мг в/в у вигляді інфузії.

Після початку введення фосфатів їх рівень у крові стабілізувався і швидко повертався до референтних значень, що збіглося з клінічним покращанням стану хворих. Усі хворі добре перенесли корекцію ГФЕ препаратом Езафосфіна. Жодного випадку припинення лікування через побічні ефекти від застосування зазначеного препарату не було зареєстровано.

Висновки

1. Частота виявлення гіпофосфатемії у хворих в періопераційному періоді становить 14,33 %, а в окремих когортах хворих може перевищувати рівень у 20 % випадків.

2. Найбільш висока частота ГФЕ спостерігалася в опікових хворих (23,08 %), після нейрохірургічних (17,94 %) та абдомінальних (17,64 %) оперативних втручань.

3. Протягом перебування в лікарні частота виявлення ГФЕ зростає, тому при одноразовому визначенні вмісту фосфатів часто недооцінюється можливість розвитку гіпофосфатемії.

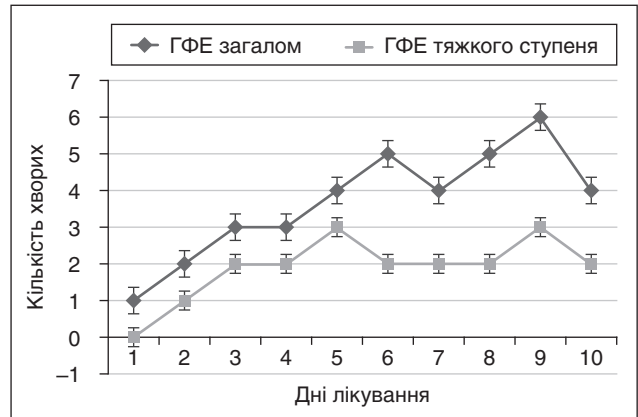


Рисунок 2. Динаміка виявлення ГФЕ загальною (група 1) та ГФЕ тяжкого ступеня

4. Корекцію гіпофосфатемії тяжкого ступеня доцільно проводити внутрішньовенним введенням препарату D-фруктозо-1,6-дифосфату натрію — Езафосфіни («Біомедика Фоскама Груп С.П.А.», Італія). Після проведеної внутрішньовенної корекції цим препаратом рівень фосфатемії стабілізувався до референтних значень, що збіглося з клінічним покращанням стану пацієнтів. Хворі загальною добре перенесли терапію Езафосфіною, у жодного не було зареєстровано побічних ефектів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Галушко О.А. Гіпофосфатемія у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: огляд літератури і власний досвід // 36. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2014. — Вип. 23, кн. 2. — С. 602–613.
2. Шлапак И.П., Галушко А.А. Периперационная инфузионная терапия // Медицина неотложных состояний. — 2015. — № 1(64). — С. 91–96.
3. Amanzadeh J., Reilly R.F. Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2006. — 2. — P. 136–148.
4. Baia L.C., Heilberg I.P., Navis G., de Borst M.H. NIGRAM investigators. Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation // Nat. Rev. Nephrol. — 2015 Nov. — 11(11). — P. 656–66.
5. Berger M.M., Rothen C., Cavadini C., Chioloro R.L. Exudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — 65. — P. 1473–1481.
6. Bugg N.C., Jones J.A. Hypophosphataemia: pathophysiology, effects and management on the intensive care unit // Anaesthesia. — 1998. — 53. — P. 895–902.
7. Clerboux T., Detry B., Reynaert M., Kreuzer F., Frans A. Reestimation of the effects of inorganic phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin // Intensive Care Med. — 1992. — 18. — P. 222–225.
8. Cohen J., Kogan A., Sahar G., Lev S., Vidne B., Singer P. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2004. — 26. — P. 306–310.

9. Daily W.H., Tonnesen A.S., Allen S.J. Hypophosphatemia: incidence, etiology, and prevention in the trauma patient // *Crit. Care Med.* — 1990. — 18. — P. 1210-1214.
10. Dickerson R.N., Gervasio J.M., Sherman J.J., Kudsk K.A., Hickerson W.L., Brown R.O. A comparison of renal phosphorus regulation in thermally injured and multiple trauma patients receiving specialized nutrition support // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2001. — 25. — P. 152-159.
11. Garazi E., Bridge S., Caffarelli A. et al. Acute Cellular Insulin Resistance and Hyperglycemia Associated with Hypophosphatemia After Cardiac Surgery // *A&A Case Reports.* — 2015. — 4. — P. 22-25.
12. Gaasbeek A., Meinders A.E. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment // *Am. J. Med.* — 2005 Oct. — 118(10). — P. 1094-101.
13. George R., Shiu M.H. Hypophosphatemia after major hepatic resection // *Surgery.* — 1992. — 111(3). — P. 281-286.
14. Hoffmann M., Zemlin A.E., Meyer W.P., Erasmus R.T. Hypophosphatemia at a large academic hospital in South Africa // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — 61. — P. 1104-1107.
15. Kjeldsen S.E., Moan A., Petrin J., Weder A.B., Julius S. Effects of increased arterial epinephrine on insulin, glucose and phosphate // *Blood Press.* — 1996. — 5. — P. 27-31.
16. Lederer E. Hyperphosphatemia / E. Lederer, V. Batu-man. — 2017. — Режим доступу до ресурсу: <https://emedicine.medscape.com/article/241185-overview>.
17. Lederer E. Hypophosphatemia / E. Lederer, R. Ouseph. — 2018. — Режим доступу до ресурсу: <https://emedicine.medscape.com/article/242280-overview>.
18. Malcolm Squires M.H. 3rd, Dann G.C., Lad N.L. et al. Hypophosphatemia after major hepatectomy and the risk of post-operative hepatic insufficiency and mortality: an analysis of 719 patients // *HPB (Oxford).* — 2014 Oct. — 16(10). — P. 884-91. doi: 10.1111/hpb.12276.
19. Marinella M.A. Refeeding syndrome and hypophosphatemia // *J. Intensive Care Med.* — 2005. — 20. — P. 155-159.
20. Morrison B., Kelliher L., Jones C. Enhanced recovery for liver resection-early recovery pathway for hepatectomy: data-driven liver resection care and recovery // *HepatoBiliary Surg. Nutr.* — 2018. — 7(3). — P. 217-220. doi: 10.21037/hbsn.2018.03.13.
21. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Besser M. et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency // *Blood Transfus.* — 2017. — 15. — P. 422-37. doi: 10.2450/2017.0113-17.
22. Murer H., Hernando N., Forster I., Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms // *Physiol. Rev.* — 2000. — 80. — P. 1373-1409.
23. O'Connor G., Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review // *Nutr. Clin. Pract.* — 2013 Jun. — 28(3). — P. 358-64.
24. Pagel J.I., Hulde N., Kammerer T. et al. The impact of phosphate-balanced crystalloid infusion on acid-base homeostasis (PALANCE study): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* — 2017, Jul 10. — 18(1). — P. 313. doi: 10.1186/s13063-017-2051-z.
25. Paleologos M., Stone E., Braude S. Persistent, progressive hypophosphatemia after voluntary hyperventilation // *Clin. Sci. (Lond.)* — 2000. — 98. — P. 619-625.
26. Polderman K.H., Bloemers F.W., Peerdeman S.M., Girbes A.R. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury // *Crit. Care Med.* — 2000. — 28. — P. 2022-2025.
27. Rhabdomyolysis Due to Severe Hypophosphatemia in Diabetic Ketoacidosis / S.K. Shah, L. Shah, S. Bhattarai, M. Giri // *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* — 2015. — № 53. — C. 137-140.
28. Schwartz A., Gurman G., Cohen G., Gilutz H., Brill S., Schily M., Gurevitch B., Shoenfeld Y. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis // *Eur. J. Intern. Med.* — 2002. — 13. — P. 434.
29. Shlapak I.P., Holubovska O.A., Halushko O.A. Dehydration syndrome // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* — 2015. — 6. — С. 15-19.
30. Shor R., Halabe A., Rishver S., Tilis Y., Matas Z., Fux A., Boaz M., Weinstein J. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2006. — 36. — P. 67-72.
31. van Londen M., Aarts B.M., Deetman P.E., van der Weijden J., Eisenga M.F., Navis G. et al. Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2017, Aug 7. — 12(8). — P. 1301-1310.
32. Vangala C., Pan J., Cotton R.T., Ramanathan V. Mineral and bone disorders after kidney transplantation // *Front. Med.* — 2018. — 5. — P. 211. doi: 10.3389/fmed.2018.00211.
33. Warner S.G., Jutric Z., Nisimova L. et al. Early recovery pathway for hepatectomy: data-driven liver resection care and recovery // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* — 2017. — 6. — P. 297-311.
34. Zazzo J.F., Troche G., Ruel P., Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function // *Intensive Care Med.* — 1995. — 21. — P. 826-831.
35. Zoller H., Schaefer B., Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2017. — 26. — P. 266-275. doi: 10.1097/MNH.0000000000000329.

Отримано 01.06.2018 ■

Галушко О.А.¹, Бабака С.И.², Болюк М.В.¹

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² КУ КОС «Киевская областная клиническая больница», г. Киев, Украина

Скрытые опасности периоперационного периода: фокус на гипофосфатемии

Резюме. Гипофосфатемия (ГФЕ) — одно из частых электролитных расстройств, для развития которого в периоперационном периоде существует много причин. Мы проанализировали базу данных Medline за последние 20 лет с целью идентификации статей, которые содержали бы в

качестве одного из ключевых слово «гипофосфатемия». В поиск включили клинические и экспериментальные исследования, обзоры и сообщения о клинических случаях при наличии англоязычного резюме. Этот поиск дал 1754 публикации. На основе изученных статей нами были сум-

мированы сведения о метаболизме фосфатов, основных клинических проявлениях ГФЕ, влиянии ГФЕ на течение периоперационного периода. Авторами представлен собственный опыт выявления и лечения ГФЕ. Определение уровней фосфатов проведено у 328 больных, перенесших хирургические вмешательства в операционных различного хирургического профиля. Наиболее высокая частота ГФЕ наблюдалась у ожоговых больных (23,08 %), после нейрохирургических (17,94 %) и абдоминальных (17,64 %) оперативных вмешательств. Установлено, что коррекцию

ГФЕ тяжелой степени целесообразно проводить введением препарата D-фруктозо-1,6-дифосфата натрия — Эзафосфины. После проведенной коррекции препаратом уровень фосфатемии стабилизировался до референтных значений, что совпало с клиническим улучшением состояния пациентов. Больные в целом хорошо перенесли терапию Эзафосфиной, ни у одного из них не было зарегистрировано побочных эффектов.

Ключевые слова: гипофосфатемия; периоперационный период; Эзафосфина

O.A. Halushko¹, S.I. Babak², M.V. Bolyuk¹

¹ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

² *Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine*

Hidden dangers of the perioperative period: focus on hypophosphatemia

Abstract. Hypophosphatemia (HPE) — one of the frequent electrolyte disorders, its development in the perioperative period has many causes. We analyzed the Medline database over the past 20 years to identify the articles with “hypophosphatemia” as one of the keywords. The search included clinical and experimental studies, reviews, and reports of clinical cases with English abstract. 1,754 publications were found. Based on the studied articles, we have summarized information about phosphate metabolism, the main clinical manifestations of HFE, the effect of HFE on the course of the perioperative period. The authors present their own experience in the detection and treatment of HFE. In general, the determination of phosphate levels

was carried out in 328 patients who underwent surgical treatment in various surgical units. The highest rate of HFE was observed in burn patients (23.08 %), after neurosurgical (17.94 %) and abdominal (17.64 %) interventions. It was found that it is advisable to correct severe HFE by intravenous administration of sodium D-fructose-1,6-diphosphate — Esafosfina. After correction with this drug, the level of phosphatemia stabilized to the reference values, which coincided with the clinical improvement of patients. Patients in general well tolerated Esafosfina therapy, none of them had adverse effects.

Keywords: hypophosphatemia; perioperative period; Esafosfina