

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯВОРСКАЯ Виктория Олеговна

**АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ
ДИАЛИЗОМ**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Маркова Татьяна Николаевна

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек	16
1.2. Влияние сниженной функции почек на метаболизм глюкозы у пациентов на заместительной почечной терапии диализом.....	24
1.3. Особенности диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов на заместительной почечной терапии диализом.....	28
1.4. Вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек.....	32
1.4.1. Вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек с сахарным диабетом	32
1.4.2. Вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек без сахарного диабета.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2. Критерии соответствия.....	43
2.3. Условия проведения	44
2.4. Клиническая характеристика обследованных.....	44
2.5. Методы исследования	46
2.5.1. Общеклинические методы исследования	46
2.5.2. Специализированные исследовательские методы	47
2.6. Методы лечения: заместительная почечная терапия.....	50
2.6.1. Программный гемодиализ.....	50
2.6.2. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.....	50
2.7. Статистическая обработка данных.....	52
2.8. Этическая экспертиза.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54

РАЗДЕЛ 1. Анализ распространённости нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета.....	54
1.1. Распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек продвинутых стадий без сахарного диабета	54
1.2. Сравнительный анализ распространённости нарушений углеводного обмена между группами пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета на программном гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе	58
1.3. Оценка факторов риска развития нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета	61
РАЗДЕЛ 2. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов с хронической болезнью почек.....	91
2.1. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов без сахарного диабета с хронической болезнью почек продвинутых стадий (хроническая болезнь почек 3-5 стадий без заместительной почечной терапии и с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии)	91
2.2. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих заместительную почечную терапию диализом.....	97
РАЗДЕЛ 3. Клинический пример пациента с сахарным диабетом на заместительной почечной терапии по данным флэш-мониторирования гликемии с оценкой вариабельности гликемии.....	106
3.1. Пациент на программном гемодиализе.....	106
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) остаётся одной из глобальных проблем здравоохранения из-за ежегодно возрастающего числа пациентов с почечной недостаточностью, которая приводит к ухудшению качества жизни и увеличению сердечно-сосудистой смертности. Распространённость ХБП в мире по данным крупного метаанализа составляет 13,4%, из которых 10,6% приходятся на 3-5 стадии ХБП [1]. По прогнозам Liyanage и соавт. 5,4 млн человек будут нуждаться в диализных методах лечения к 2030 году [2].

На сегодня в научной литературе вопрос влияния ХБП на развитие углеводных нарушений, особенно у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ), остаётся малоизученным и крайне актуальным. Исследования показывают, что у пациентов, находящихся на диализе, развитие сердечно-сосудистых осложнений и повышение уровня смертности тесно связаны с нарушениями углеводного обмена (НУО). В частности, такие состояния, как нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), играют значительную роль в ухудшении прогноза выживаемости [3]. Кроме того, повышенные значения гликированного гемоглобина (HbA1c) напрямую коррелируют с увеличением риска летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. При этом данный риск сохраняется как у пациентов с диагностированным сахарным диабетом (СД), так и у пациентов без СД в анамнезе [4].

Тема распространённости НУО среди пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) на программном гемодиализе (ПГД) и перитонеальном диализе (ПД) представлена десятком зарубежных работ [4, 5, 6, 7, 8; 9, 10, 11, 12, 13] со значительным преобладанием в исследованиях

пациентов на ПГД, в сравнении с представленностью пациентов на ПД, что обусловлено доминированием ПГД в структуре ЗПТ как в Российской Федерации (РФ) [14], так и за рубежом [15, 16].

Насущным на сегодня остаётся вопрос изучения вариабельности гликемии (ВГ) у пациентов с ХБП без СД в анамнезе на ЗПТ, освещённый тремя зарубежными работами за последние 10 лет, и в которых анализировали пациентов на ПГД [18, 19, 20]. В исследовании GIOTTO, проведённом E. Mambelli и соавт., выполнен сравнительный анализ эффективности применения флэш-мониторинга гликемии (ФМГ) и традиционного самоконтроля уровня глюкозы (СКГ) у 31 пациента, находящегося на ПГД, включая 11 человек без СД. Результаты показали, что большинство показателей ВГ, зафиксированных с помощью ФМГ и СКГ, были выше у пациентов с СД 2 типа по сравнению с теми, у кого СД отсутствовал [18].

В другом исследовании A. Radmanabhan с соавт. установили, что применение диализата с содержанием глюкозы во время сеансов ПГД способствует улучшению гликемического контроля. Это связано со снижением колебаний уровня глюкозы у пациентов с тХПН, независимо от наличия СД [19].

Кроме того, в обсервационном исследовании Yusof K. и соавт. с участием 148 пациентов на ПГД (57 из которых не страдали СД) установили, что в дни проведения диализа у пациентов без СД наблюдались достоверно более низкие значения медианы уровня глюкозы, коэффициента вариабельности (Coefficient of variation, CV) и стандартного отклонения (Standard deviation, SD) [20].

Вопрос ВГ у пациентов с СД, находящихся на ЗПТ, получил более широкое освещение как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Известно, что гликемические экскурсии являются пусковым фактором к прогрессированию микро- и макроваскулярных осложнений, увеличивающих риски смертности, инвалидизации и ухудшения качества жизни у больных с тХПН [21, 22]. Большинство исследований, посвящённых изучению ВГ, проводилось у пациентов

на ПГД. В последнее время, всё чаще обсуждается целесообразность использования непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ), в частности ФМГ, для оценки ВГ у данной когорты пациентов. Так, ценность ФМГ и необходимость его применения для улучшения гликемического контроля продемонстрирована в ряде зарубежных исследований (DIALYDIAB, GIOTTO) [23, 18]. Однако, научные работы, посвящённые изучению ВГ с помощью флэш-мониторирования гликемии у пациентов с СД на ПД в сравнении с ПГД представлены единичными исследованиями и проведены на малочисленных группах [24, 25].

Таким образом, изучение влияния ХБП и различных видов ЗПТ на развитие НУО у пациентов без СД в анамнезе, а также оценка ВГ у пациентов с ХБП на различных видах ЗПТ является актуальной и имеет практическое значение.

Степень разработанности темы исследования

На сегодня, в зарубежных исследованиях суммированы сведения о распространённости НУО у пациентов без СД в анамнезе, нуждающихся в проведении ЗПТ, в которых отражена ретроспективная оценка углеводных сдвигов национальных почечных регистров разных стран [4, 5, 6, 7, 8; 9, 10, 11, 12, 13]. До настоящего времени в РФ не проводили исследования по оценке распространённости НУО у пациентов с ХБП продвинутой стадии без СД в анамнезе. Вместе с тем, разработка данной тематики представляется крайне перспективной, так как внедрение стандартов по раннему выявлению и/или предотвращению развития НУО у пациентов на диализных методах лечения позволит улучшить прогноз и качество жизни данных пациентов, и предотвратит развитие тяжёлых сердечно-сосудистых катастроф, что, в свою очередь, приведёт к снижению экономической нагрузки на систему здравоохранения.

Также недостаточно изучены вопросы ВГ у пациентов без СД, находящихся на ЗПТ, особенно это актуально с позиции диагностики и профилактики

гипогликемии у данной когорты пациентов. Известно, что ФМГ представляет собой современный и перспективный метод оценки ВГ у пациентов с СД, получающих ЗПТ, который позволяет дифференцированно проводить коррекцию гликемии в зависимости от метода диализа. Однако, остаются неизученными особенности ВГ по данным НМГ у пациентов с ХБП на различных видах ЗПТ.

С учетом вышеизложенных аспектов актуальности темы сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к выявлению нарушений углеводного обмена и оценке вариабельности гликемии у пациентов на заместительной почечной терапии диализом.

Задачи исследования

1. Изучить распространённость НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе в зависимости от наличия и вида ЗПТ.
2. Оценить ВГ и индексы ВГ у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ) по результатам 5-точечного и 9-точечного суточного измерения глюкозы капиллярной крови.
3. Установить значимость традиционных факторов риска СД в развитии НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий.
4. Провести анализ ВГ и индексов ВГ у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа (на базис-болюсной инсулинотерапии) с тХПН, получающих ЗПТ методами ПГД и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) по данным ФМГ.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – 128 пациентов с ХБП. Предмет исследования – проведение лабораторных исследований и ФМГ для оценки распространённости НУО и ВГ.

Научная новизна

Проведена впервые в РФ оценка углеводного статуса у пациентов без СД с ХБП 3-5 стадий, в том числе на заместительной почечной терапии диализом.

Доказано, что пациенты, получающие диализные методы лечения, относятся к высокому риску развития НУО, преимущественно за счёт нарушенной гликемии натощак.

Определено, что у пациентов с ХБП без СД в анамнезе на диализных методах лечения нарушения углеводного обмена выявляются чаще, чем у пациентов с ХБП продвинутых стадий без заместительной почечной терапии.

Выявлены критические гликемические точки при изучении динамики вариабельности уровня гликемии и индексов ВГ у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе: зафиксирована гипогликемия у пациентов на ЗПТ программным гемодиализом на четвёртый час от начала сеанса, гипергликемия - у пациентов на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе перед третьим обменом.

Доказано, что на перитонеальном диализе распространённость НУО выше, чем на гемодиализе, однако гемодиализ ассоциирован с риском развития гипогликемии и большей флюктуацией глюкозы в сравнении с перитонеальным диализом.

Определено, что пациенты с СД, находящиеся на ЗПТ, демонстрируют высокую ВГ и низкий процент времени нахождения в целевом диапазоне глюкозы.

Это связано с повышенным риском развития как гипогликемических, так и гипергликемических состояний, особенно у пациентов на гемодиализе.

Установлено, что критическим моментом снижения уровня глюкозы является показатель через четыре часа от начала сеанса гемодиализа, у пациентов с СД на перитонеальном диализе риск гипогликемии ниже.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная концепция, подтверждающая высокую распространённость НУО у пациентов с ХБП без СД в анамнезе, получающих ЗПТ методами ПГД и ПАПД, в сравнении с пациентами с ХБП продвинутых стадий без ЗПТ.

У больных с ХБП на ПГД без СД в анамнезе зафиксированы критические гликемические точки на четвёртый час от начала терапии (гипогликемия $\leq 3,9$ ммоль/л - у 1,7% пациентов) и на ПАПД - перед третьим обменом (гипергликемия $\geq 11,1$ ммоль/л - у 1,7% пациентов), что требует от врачей-нефрологов и эндокринологов углублённого внимания за углеводным обменом при курации данной когорты пациентов.

Разработаны меры гликемического контроля у пациентов с ХБП без СД на ЗПТ ПГД и ПАПД, в связи с выявлением критических гликемических точек: измерение уровня гликемии и, при необходимости, коррекция эпизода гипогликемии приёмом дополнительных медленноусвояемых углеводов у пациентов на ПГД через четыре часа от начала процедуры и контроль глюкозы у пациентов на ПАПД перед третьим обменом для коррекции гипергликемии.

Выявленная высокая ВГ и низкий процент «времени в целевом диапазоне» (TIR) у больных с ХБП и СД на диализных методах лечения обуславливает необходимость более широкого внедрения ФМГ у данной когорты пациентов.

Методология и методы исследования

Методологический фундамент данного исследования выстроен в соответствии с современными тенденциями научного познания и ориентирован на достижение обозначенных в работе целей. В качестве фундамента использовались принципы, принятые в доказательной медицине, что обеспечило высокий уровень достоверности и обоснованности полученных результатов.

В ходе диссертационной работы применялись следующие методы исследования: общенаучные, специальные (ФМГ, самоконтроль гликемии), лабораторные методы исследования.

Использование специализированных компьютерных программах Jamovi 2.3.28, IBM SPSS Statistics при проведении статистического анализа данных позволило сформулировать достоверно подтверждённые положения, выводы и рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространённость НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе составляет 32,2%, преимущественно представленная НГН, при этом НУО выявляются чаще у пациентов на ЗПТ диализом, чем у больных с ХБП 3-5 стадий, а среди диализных пациентов ПАПД способствует в большей степени развитию гипергликемии, в сравнении с ПГД.

2. АГ (93,3%), избыточная масса тела и ожирение (45,9%), семейный анамнез СД (15,9%) являются наиболее распространёнными традиционными факторами риска у пациентов с ХБП продвинутых стадий, однако, по данным ROC-анализа, не являются статистически значимыми в развитии НУО.

3. Пациенты с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе имеют высокую ВГ, при этом диализные методы лечения увеличивают флюктуацию

глюкозы с риском развития гипогликемии во время сеанса ПГД (четвёртый час от начала процедуры) и гипергликемии во время обменов ПАПД (перед третьим обменом).

4. У больных с СД на базис-болюсной инсулинотерапии с ХБП на диализных методах лечения выявлена высокая ВГ и низкий процент достижения времени в целевом диапазоне по данным ФМГ, пациенты с СД на ПГД характеризуются большим риском гипо-и гипергликемических состояний в сравнении с пациентами на ПАПД.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Степень достоверности результатов диссертационной работы подтверждена достаточным объёмом выборки (128 пациентов), что обеспечивает репрезентативность данных, все этапы работы выполнены в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, использование современных и корректных методов статистического анализа обеспечило достоверность полученных результатов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (протокол № 05-21 от 20.05.2021г.).

Утверждение темы диссертационной работы состоялось на заседании Учёного совета Лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ (протокол от 30.06.2021 года). Акт проверки первичной документации на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» от 05.12.2024.

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на расширенном заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России 27 мая 2025 года. В заседании приняли участие сотрудники клинических отделений эндокринологии и

нефрологии ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ". По итогам обсуждения составлен протокол № 07/25.

Основные результаты исследования апробированы на следующих научных мероприятиях: XII Межрегиональная конференция «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» (г. Москва, Россия, 2022г.), Российская научно - практическая конференция с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, Россия, 2022г.), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, Россия, 2023г.), Конгресс Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation Congress: виртуальный формат 2023г.), V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия, 2024г.), II Международный конгресс «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка» (г. Москва, Россия, 2024г.).

Соответствие диссертации требованиям, установленным в п. 14 Положения о присуждении ученых степеней

Диссертация соответствует требованиям п.14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), что подтверждается справкой об оригинальности выполненной в системе Антиплагиат.структура ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, где установлено, что «уникальный (не совпадающий ни с какими источниками) текст, в проверяемом документе составляет 95,89%, оставшийся 4,11% соответствует использованные ссылки на источники литературы, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Результаты проверки:

отсутствие неправомерных заимствований в тексте проверенного документа позволяет считать его оригинальным».

Персональный вклад автора в диссертационное исследование

Диссертационное исследование базируется на самостоятельно сформулированных автором цели, задачах и методологической основе. Научная новизна и значимость темы подтверждены анализом актуальных отечественных и международных исследований в данной области. Диссертант лично осуществляла установку систем флэш-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre пациентам с СД, находящимся на ЗПТ, в условиях ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ. В ходе работы проводился сбор и интерпретация клинико-лабораторных данных, анализ амбулаторных карт и медицинской документации, а также статистическая обработка полученных результатов.

На основании проведенного исследования диссертантом сформулированы научные выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации (как оригинальные, так и обзорная), а также осуществлена апробация результатов на российских и международных научных мероприятиях.

Внедрение результатов исследования

Выводы и методические рекомендации, разработанные в рамках диссертационного исследования, были успешно интегрированы в работу лечебного учреждения, специализирующегося на нефрологической и эндокринологической патологии. В частности, их применяют в следующих подразделениях ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»: нефрологическое отделение №2; отделение перитонеального диализа; дневной стационар гемодиализа; эндокринологическое отделение. Факт внедрения подтвержден официальным актом от 11 декабря 2024 года.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (акт внедрения от 10.12.2024г).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом научной специальности 3.1.19. «Эндокринология» (медицинские науки) и охватывает ключевые направления исследования: системный анализ этиологии и патогенеза заболеваний эндокринной системы (п. 4) и разработку инновационных подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с применением современных методов исследований (п. 5).

Публикации

Основные научные положения, выдвинутые в диссертации, получили освещение в 10 публикациях, среди которых 4 статьи опубликованы в рецензируемых российских журналах, входящих в перечень ВАК РФ и представленных в международной базе данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа объемом 142 страницы машинописного текста состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, а также библиографического списка. Список литературы включает 121 источник (16 отечественных и 105 иностранных). Иллюстративный материал представлен 44 рисунками и 18 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек

ХБП является одной из глобальных проблем здравоохранения, ухудшающей качество жизни и увеличивающей риски смертности пациентов [1, 26], а также оказывающей высокую финансовую нагрузку на экономическую сферу любого государства [29, 30]. Стремительно увеличивающаяся численность пациентов с ХБП, по мнению Liyanage T. и соавт., требует экстренных мер для предотвращения прогрессирования выявленной тенденции [2]. Так, в Азии, по данным метаанализа, ХБП выявлена у 434,3 млн взрослых, из них 65,6 млн человек имели продвинутую стадию ХБП. Наибольшее количество пациентов с ХБП зафиксировано в Китае (до 159,8 млн, 95% доверительный интервал (ДИ) 146,6-174,1) и Индии (до 140,2 млн, 95% ДИ 110,7 - 169,7) [27]. Среди населения Южной Азии общая распространённость ХБП составила 14% (95% ДИ 11-18%), что отражено в метаанализе Shrestha N. и соавт. [28]. В другом метаанализе, представленном Hill N. и соавт., общемировая распространённость ХБП составила 11 - 13% (среднее глобальное значение (95% ДИ) распространённости пяти стадий ХБП - 13,4% (11,7 - 15,1%), а 3-5 стадий ХБП – 10,6% (9,2 - 12,2%)) [1]. При изучении распространённости ХБП в зависимости от стадий, Hill N. и соавт. выявили, что большинство пациентов имели третью стадию ХБП – 7,6% (6,4 - 8,9%), а на долю тХПН приходился 0,1% (0,1-0,1%) [1]. ХБП 5 стадии характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73м², что требует проведения пациентам ЗПТ: ГД, ПД, либо проведение аутотрансплантации [29]. Несмотря на то, что частота тХПН составляет менее 1% среди всех стадий ХБП, именно на ведение диализных пациентов приходятся значительные финансовые затраты развивающихся стран мира (до 3% ежегодных расходов на здравоохранение) [30, 31, 32, 33, 2]. Отмечается неуклонное возрастание количества

пациентов, нуждающихся в ЗПТ: с 2,618 млн в 2010 году к 5,5 млн пациентов в 2030 году. [2].

Анализ информации из отчёта Общероссийского регистра ЗПТ Российского диализного общества (период наблюдения 2016-2020 гг.) показал, что почти 61 тысяча пациентов находились на лечении с использованием диализных методов на 31.12.2020г. [14]. В структуре ЗПТ в РФ преобладал, как и ранее, ГД 79,1% (47912 человек). За аутотрансплантацией закрепилось второе место- 17%, а на долю ПД приходилось 4,4% (2651 пациент) [14].

Преобладание гемодиализа в структуре ЗПТ характерно, также, и для других стран, согласно данным международных почечных сообществ: США (United States Renal Data System, USRDS), Европы (European renal association, ERA-REGISTRY), Великобритании (United Kingdom Renal Registry, UKRR) [15, 16, 17]. Стоит отметить, что в Великобритании чаще используют метод трансплантации (53%), чем ГД (38%) [17]. На долю ПД, по данным всех регистров, приходится до 6-8% в структуре ЗПТ (таблица 1).

Таблица 1. Структура ЗПТ в разных странах

Название	ГД	Трансплантация	ПД	Общая численность на ЗПТ
США (USRDS)	59,9%	31,8%	8,3%	808 536
Европа (ERA Registry)	58%	37%	5%	604 261
Великобритания (UKRR)	38,5%	56,2%	5,4%	71000

Примечание. USRDS – United States Renal Data System, ERA-REGISTRY – European renal association, UKRR – United Kingdom Renal Registry, ГД – гемодиализ, ПД – перитонеальный диализ, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

СД относится к одному из ключевых звеньев в развитии тХПН, а также, наравне с ХБП, является остросоциальной проблемой, увеличивающей риски сердечно-сосудистой смертности и приводящей к инвалидизации населения [34,

35]. Согласно данным Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation, IDF), ожидается огромный прирост числа пациентов с СД (до 478 миллионов к 2045 году с 537 миллионов с конца 2021 года), что неизбежно приведёт к росту числа пациентов с тХПН [36].

В Российской Федерации, согласно данным последних национальных клинических рекомендаций по ХБП от 2021 года, к основным модифицируемым факторам риска развития почечной недостаточности относятся СД, артериальная гипертензия (АГ), дислиппротеидемия [37]. Табакокурение и ожирение/метаболический синдром также могут приводить к развитию ХБП [37, 38, 39].

В рекомендациях KDIGO – 2024 (Kidney Disease Improving Global Outcomes – Болезни почек – улучшение глобальных исходов лечения) гипертоническая болезнь (ГБ) упоминается как одна из ключевых патологий, наравне с СД, приводящих к развитию ХБП [26]. Пациенты с ССЗ также являются группой риска развития ХБП в странах с высоким и средним уровнем дохода [38].

В обзорной статье, опубликованной в журнале Lancet в 2017 году, A. Webster и соавт. также утверждают, что СД и ГБ являются основными причинами развития ХБП в странах с высоким и средним уровнем дохода, и в большинстве стран с низким уровнем дохода [39]. Так, СД являлся причиной ХБП в 30-35% случаев. Авторы также акцентируют внимание на прогностически ожидаемом увеличении пациентов с ГБ до 60% к 2025 году и, соответственно, увеличению новых случаев ХБП в связи с плохим контролем за течением ГБ. Стоит отметить, что основной причиной развития ХБП в Азии и Индии является гломерулонефрит [39].

В Европе, по данным Европейской почечной ассоциации (ERA REGISTRY), в 2021 году СД являлся основной причиной развития почечной недостаточности в 21% случаев [16]. В США, по данным USRDS 2023, СД был выявлен как причина тХПН у 59,9 тысяч пациентов [15].

В Российской Федерации, согласно данным Дедова И. И. и соавт., на 01.01.2023 СД зафиксирован у 4 962 762 пациента, с преобладанием СД 2 типа (92,3%) [41]. Нефропатия в структуре диабетических осложнений занимает второе место с процентным соотношением 22,8% при СД 1 типа и 19,8% при СД 2 типа, по непосредственной причине смерти тХПН составляет 5,6% при СД 1 типа и 2% при СД 2 типа [40].

На сегодня в научной литературе обширно освещена тема развития тХПН вследствие НУО, а влияние непосредственно ХБП на развитие углеводных сдвигов, в том числе у пациентов, получающих диализные методы лечения, малоизучено.

Одной из причин малоосвещённости данной тематики является сложность в наборе групп пациентов. Следует отметить, что представленные в международных исследованиях данные о распространённости НУО у пациентов на диализе носят ретроспективный характер. Эти исследования основаны на анализе баз данных национальных регистров, включающих информацию о пациентах, получающих ЗПТ [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 41].

Активно в международных исследования освещается тематика склонности пациентов без СД в анамнезе на ГД к повышенному риску смертности и развитию СД. Так, изучение влияния предиабета и СД на 10-летний риск смертности у пациентов на ЗПТ, а также показатели заболеваемости и распространённости СД проводилось в продольном когортном исследовании с участием 51 487 пациентов ($n=47\,880$ – на диализе) [7]. За десятилетний период наблюдения после начала сеансов ГД заболеваемость СД составила 29 случаев на 1000 пациенто-лет (6%), а распространённость – 12,8%. Увеличению риска смертности на 10% (отношение рисков (ОР) 1,10 [95% ДИ 1,03 – 1,17]) способствовал впервые выявленный СД [7]. Риск развития СД у пациентов на ЗПТ увеличивался с каждым годом наблюдения, достигая максимума в 21% на 9-м году. Наличие таких факторов, как острый инфаркт миокарда (ОР 1,26, [95% ДИ 1,14 – 1,38]), артериальная гипертензия (АГ) (ОР 1,08, 95% ДИ 1,00 – 1,17), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ОР 1,20

[95% ДИ 1,07 – 1,35]), ишемическая болезнь сердца (ОР 1,19, [95% ДИ 1,08 – 1,31]) увеличивали риск развития СД [7].

Схожие данные, несмотря на более короткий срок наблюдения (3 года), Salifu M.O. и соавт. получили в ретроспективном когортном исследовании, с участием 59 340 больных, получающих ЗПТ ГД: распространенность впервые выявленного СД составила 7,6%, а частота новых случаев СД - 20 случаев на 1000 пациенто-лет [9]. Повышенный риск смертности зафиксирован у пациентов с впервые выявленным СД после начала диализной терапии в сравнении с пациентами без СД (ОР 1,20, 95% ДИ 1,17 – 1,24) [9].

В оригинальном исследовании Chou C.Y. и соавт. выявили, что у пациентов, находящихся на ГД, существует повышенный риск развития впервые выявленного СД. Этот риск был значимым как в первые 6 месяцев ЗПТ ($p < 0,001$; скорректированное ОР 1,41 [95% ДИ: 1,12 – 1,78]), так и в более поздний период (после 6 месяцев с момента начала ГД, $p < 0,001$; скорректированное ОР 2,01 [95% ДИ: 1,77 – 2,29]) [8]. Кроме того, авторы исследования отметили, что развитие впервые выявленного СД способствовало повышению риска смертности с ОР 1,42 (95% ДИ: 1,32 – 1,52, $p < 0,001$) [8].

Неблагоприятное влияние НТГ и НГН на краткосрочную смертность у пациентов без СД, находящихся на диализе, было продемонстрировано Lin-Tan D.T. и соавт. в многоцентровом продольном исследовании [3]. Так, наличие НТГ (ОР 3,798; 95% ДИ 1,16 – 12,34; $p=0,026$) и НГН (ОР 1,04; 95% ДИ 1,00 – 1,09; $p=0,023$) выступали в качестве основных факторов риска смерти [3].

Проведенное в Тайване общенациональное ретроспективное когортное исследование продолжительностью 5–6 лет продемонстрировало противоположные данные: у пациентов без СД на фоне ЗПТ ГД, несмотря на двукратное увеличение смертности по сравнению с группой без СД и без ХБП (30,1% vs 14,0%, $p < 0,001$), отмечалось значительное снижение риска манифестации СД (4,8% vs 9,7%, $p < 0,001$). СД был установлен лишь у 97 пациентов на ГД из 2092, а коэффициенты заболеваемости составили: 8,69/1000

пациенто/лет в диализной когорте и 15,88/1000 пациенто/лет в недиализной когорте [5].

На развитие НУО также оказывает влияние метод диализа. Wu P.P. и соавт. выявили, что в группе пациентов на ПД риск развития НУО выше (ОР 0,84, 95% ДИ 0,47 - 1,51, $p = 0,56$), чем в группе на ГД (ОР 0,49, 95% ДИ 0,37 - 0,58, $p < 0,0001$). Данный факт, по мнению авторов, обусловлен использованием глюкозосодержащего диализата при проведении процедуры ПД [6].

В ретроспективном когортном исследовании Wang I.K. и соавт. также продемонстрировали, что пациенты с тХПН без СД в анамнезе на ПД подвержены большему риску развития впервые выявленного СД (9,16/1000 пациенто/лет), чем пациенты на ГД (8,18/1000 пациенто/лет) [10]. В исследовании приняли участие 43 261 пациент, из них 36 879 пациентов находились на ЗПТ ГД [10].

Авторы иного наблюдательного когортного исследования представили противоположные результаты [8]. Так Chou C.H. и соавт. выявили, что пациенты на ГД подвержены более высокому риску развития СД (частота возникновения 3,7/100 пациенто/лет), чем пациенты на ПД (2,4/100 пациенто/лет) соответственно. В исследовании приняли участие 10 192 пациента без СД на ЗПТ ГД [8].

В метаанализе Хие С. и соавт. не выявили статистически достоверной разницы между группами ПД и ГД по риску развития впервые выявленного СД [ОР 0,99 (95% ДИ 0,69 - 1,40); $p = 0,94$; $I^2 = 92\%$]. В исследовании участвовали 13 879 пациентов на ПД. Также авторы оценивали риск развития впервые выявленного СД и риск смертности. Так, распространённость впервые выявленного СД у пациентов на ЗПТ методом ПД составила 8% [95% ДИ 4 - 12; $I^2 = 98\%$] и у данной когорты пациентов выявлен повышенный риск смертности в сравнении с пациентами на ПД без углеводного сдвига (ОР 1,06 (95% ДИ 1,01 - 1,44); $p < 0,001$) [11].

В другом метаанализе авторы получили схожие данные [12]. Так, в исследовании Shi Y. и соавт. также не выявили статистически достоверной разницы

в риске возникновения впервые выявленного СД среди пациентов на ГД и ПД (ОР = 1,23, 95% ДИ: 0,61 - 2,51; $p = 0,562$). Однако, в этом исследовании пациенты на ПД с впервые выявленным СД также имели повышенный риск смертности (ОР = 1,59, 95%ДИ: 1,28 - 1,98; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами без выявленного НУО [12].

В исследовании Khan Y. И соавт анализировали различия в гликемическом контроле среди 148 пациентов, получающих ГД (включая подгруппу из 57 пациентов без СД в анамнезе). Методика включала 11-точечный профиль глюкозы крови в диализные дни и 7-точечный — в промежуточные периоды, а также количественную оценку гипергликемии после процедуры ГД [20]. По результатам исследования, у пациентов с СД на ЗПТ методом ГД в диализный день чаще регистрировалась гипергликемия в сравнении с пациентами без СД (72,5% vs 27,5%; ОР 4,5, ДИ: 2,2-9,6). У пациентов без СД на ЗПТ ГД зафиксирована гипогликемия в 19,3% случаев во время проведения сеанса, а гипергликемия после проведения ГД – у 27,5% пациентов. Авторы отметили, что пациенты без СД на ЗПТ ГД характеризуются более низкими значениями гликемии, в сравнении с пациентами с СД, как в дни проведения диализа, так и в недиализные дни [20]. В таблицах 2 и 3 отражён сравнительный анализ распространённости НУО и его влияния на риск летальности у пациентов на ЗПТ (ГД и ПД) без СД в анамнезе.

Таблица 2. Анализа распространённости НУО у пациентов на ГД без СД

Авторы Исследования/ Параметры исследования	Salifu и соавт. [9]	Tien и соавт. [7]	Wang и соавт. [10]	Chou и соавт. [8]	Wu и соавт. [6].	Lim-Tan и соавт. [3]
Средний возраст пациентов	60,0±15,3	56,5±16,6	62,0	50,3±14,5	60,3±16,4	55,5±0,5
Заболеваемость СД у ГД пациентов	20%	6%	-	3,7%	4,4%	4,9%
Риск развития СД	-	увеличен	снижен	увеличен	снижен	-
Риск смертности	увеличен	увеличен на 10%	-	-	увеличен	увеличен
Распространённость СД у ГД пациентов	7,6%	12,8%	-	-	-	-

Примечание. СД -сахарный диабет, ГД – гемодиализ, НУО – нарушение углеводного обмена.

Таблица 3. Распространённость НУО у пациентов на ПД без СД

Авторы Исследования/ Параметры исследования	<u>Shi и соавт.</u> [12]	<u>Xue и соавт.</u> [11]	<u>Dong и соавт.</u> [13]	<u>Chou и соавт.</u> [8]	<u>Tien и соавт.</u> [7]
Средний возраст пациентов	60,0±15,3	56,5±16,6	55,5±16,8	50,3±14,5	56,5±16,6
Заболеваемость СД у ПД пациентов	12%	8%	не изучен	2,4%	8%
Заболеваемость НТГ	17%	15%	не изучена	не изучена	не изучена
Заболеваемость НГН	32%	32%	не изучена	не изучена	не изучена
Риск смертности	увеличен	увеличен	не изучен	не изучен	не изучен

Примечание. ПД – перитонеальный диализ, НУО – нарушение углеводного обмена, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, НГН – нарушенная гликемия натощак.

Несмотря на незначительное количество зарубежных исследований, освещающих данную тематику, а также различия данных относительно риска развития СД у пациентов на ЗПТ, актуальность темы велика, так как впервые выявленные НУО увеличивают риски смертности у данной когорты пациентов.

Таким образом, раннее выявление и/или предотвращение НУО у пациентов с ХПН, получающих ЗПТ, является ключевым фактором в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и повышении выживаемости этой категории пациентов.

1.2. Влияние сниженной функции почек на метаболизм глюкозы у пациентов на заместительной почечной терапии диализом

Существуют общеизвестные регуляторы углеводного обмена: инсулин выделяется поджелудочной железой, контринсулярные гормоны выделяются как надпочечниками (адреналин, кортизол), так и альфа-клетками поджелудочной железы (глюкагон), а почкам, как одному из ключевых звеньев в регуляции гомеостаза глюкозы [42], незаслуженно уделялось недостаточно внимания. В свете последних достижений в области фармакологии, открытие новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного ко транспортера 2-го типа (НГЛТ2) — кардинально изменило представление о роли почек в регуляции углеводного обмена. Современные научные данные свидетельствуют о полифункциональной роли почек, которые осуществляют не только фильтрацию и экскрецию метаболитов, но и активно участвуют в регуляции углеводного обмена. Основным механизмом реабсорбции глюкозы реализуется в проксимальных извитых канальцах (преимущественно в S1-сегменте) посредством НГЛТ-2, что определяет данный транспортный белок как перспективную терапевтическую мишень [42]. Помимо этого, почечная паренхима обладает значительным глюконеогенным потенциалом, обеспечивая синтез глюкозы из различных субстратов неуглеводной природы [43]. Важнейшей метаболической функцией почек является их участие в клиренсе инсулина: благодаря процессам клубочковой фильтрации и перитубулярного захвата, почки элиминирует до 40% циркулирующего инсулина посредством его протеолитического расщепления инсулиназой и лизосомальными ферментами [44].

Этот сложный механизм объясняет, почему пациенты с нарушенной функцией почек чаще сталкиваются с гипогликемическими состояниями. Снижение клиренса эндогенного инсулина приводит к увеличению его периода полураспада, что создает дополнительные риски для пациентов с ХБП [45].

Стоит подчеркнуть, что у пациентов с тХПН без СД в анамнезе гипогликемические эпизоды возникают под действием совокупности факторов и

выделить основной затруднительно [46, 47, 48]. Так, в обзоре Gosmanov A.R. и соавт. утверждают, что мультиорганная дисфункция и недоедание у пациентов со сниженной почечной функцией приводят к развитию гипогликемий [46]. Следует отметить, что авторы рекомендуют исключать у данной когорты пациентов иные редко встречающиеся в общей популяции состояния, которые могут приводить к развитию гипогликемии: наличие антител к рецептору инсулина, опухоли, продуцирующие ИФР-2, а также целесообразно у пациентов с тХПН при зафиксированных эпизодах гипогликемии, исключать надпочечниковую недостаточность [46].

Нарушение почечного глюконеогенеза при прогрессировании ХБП существенно увеличивает риск гипогликемических состояний, что наблюдается даже у пациентов без сопутствующего СД [47, 48]. Моеп М.Ф. и соавт в ретроспективном когортном исследовании выявили прямую связь между ХБП и повышенной частотой гипогликемических событий. В исследовании приняли участие 243 222 пациента, включая лиц как с ХБП, так и без таковой. Результаты показали, что частота гипогликемии у пациентов без СД, но с ХБП, составила 3,46 случая на 100 пациенто-месяцев, тогда как в группе без ХБП этот показатель был значительно ниже — 2,23 случая на 100 пациенто-месяцев [47]. Эти данные подчеркивают важность мониторинга уровня глюкозы у пациентов с ХБП, даже при отсутствии диагноза СД.

Стоит отметить, что многофакторность патогенеза ХБП на ЗПТ, обуславливает развитие гипергликемии — диаметрально противоположного состояния гипогликемии. Инсулинорезистентность (ИР) у пациентов с ХБП, возникающая вследствие уремической интоксикации, метаболического ацидоза, дефицита витамина Д, анемии и воспаления, является ключевым звеном в развитии увеличения содержания сахара в крови и может привести к манифестации СД [49, 50, 51].

Интересные данные были получены в исследовании Sakkas G.K. и соавт., где изучались факторы риска развития ИР у 34 пациентов на ЗПТ без СД в анамнезе [52]. Авторы выявили, что индексы ИР тесно коррелировали с нарушением сна и висцеральным ожирением [52]. Это подчеркивает важность комплексного подхода к управлению метаболическими рисками у пациентов с ХБП, включая коррекцию образа жизни и контроль сопутствующих состояний [52].

У пациентов с ХБП на ЗПТ ИР ассоциируется не только с повышением риска гипергликемии, но и с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, что делает ее важной мишенью для профилактики и лечения [53, 54]. Кроме того, некоторые исследования указывают на роль провоспалительных маркеров, таких как интерлейкин-1 β , в развитии ИР у пациентов с тХПН [54]. Также было отмечено, что дефицит витамина D в сочетании с ИР может усугублять риск гипергликемии, что подчеркивает необходимость коррекции дефицита витамина D у данной категории пациентов [56].

Современные исследования демонстрируют, что метаболический синдром и ожирение, широко распространенные среди пациентов с ХБП, потенцируют развитие гипергликемии за счет усиления ИР и ускорения снижения СКФ [57]. Описывается значительное увеличение риска прогрессирования ХБП у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом (ОР 1,53; $p = 0,03$), причем ожирение сохраняет самостоятельное прогностическое значение даже при отсутствии метаболического синдрома (ОР 1,97; $p = 0,01$) [57]. Эти данные обосновывают необходимость строгого мониторинга антропометрических показателей и метаболического статуса в рамках нефропротективной стратегии у пациентов с ХБП.

В оригинальном когортном исследовании Guthoff M. и соавт. проведен детальный анализ особенностей метаболизма глюкозы у пациентов без СД, находящихся на ГД [50]. Сравнивая эту группу с пациентами, имеющими нормальную функцию почек и без НУО, авторы выявили значительные различия. У пациентов с ХБП без СД, получающих ЗПТ, была обнаружена сниженная

чувствительность к инсулину ($p = 0,009$) и повышенная секреция инсулина ($p = 0,003$). Эти изменения были связаны с уровнями триглицеридов ($p < 0,0001$) и липопротеидов высокой плотности ($p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов с ХБП без СД были зафиксированы более низкие показатели гликемии натощак по сравнению с группой без нарушения функции почек (4,8 ммоль/л против 5,2 ммоль/л, $p < 0,0001$) [50]. Эти данные подчеркивают сложность метаболических нарушений у пациентов с ХБП, даже при отсутствии СД.

Процедура ГД сама по себе может вызывать как гипогликемические, так и гипергликемические эпизоды у пациентов на ЗПТ. Гипогликемия может возникать из-за диффузии глюкозы в эритроциты во время сеанса диализа, что впоследствии может привести к реактивной гипергликемии из-за активации контррегуляторных гормонов [58]. Кроме того, процедура ГД, являясь стрессовым фактором, может вызывать повышение уровня глюкозы в крови из-за выброса катехоламинов [59]. Использование диализата без глюкозного компонента в условиях длительного гемодиализа при отсутствии дополнительного углеводного питания создает риск возникновения гипогликемических состояний [6]. Процедура ГД может быть фактором риска развития гипергликемии, что требует тщательного мониторинга уровня глюкозы у пациентов на ЗПТ [60]. Так, в оригинальном исследовании с участием 10 пациентов без СД с тХПН Jorgensen M.B. и соавт. изучали влияние ГД и гемодиализа на плазменную концентрацию глюкорегуляторных панкреатических (инсулин) и кишечных (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)) пептидных гормонов натощак и постпрандиально [61]. Авторы исследования установили, что указанные процедуры приводят к снижению концентрации глюкозоснижающих гормонов как натощак, так и постпрандиально. Это способствует развитию гипергликемии, в частности, может вызывать НТГ у пациентов без СД в анамнезе, находящихся на ЗПТ методом ГД. Также отмечено, что у пациентов с тХПН на ЗПТ ГД, несмотря на изначально повышенные уровни инсулина, ГПП-1 и ГИП в крови, развивается НТГ.

Увеличение клиренса этих гормонов во время процедуры ГД может усугублять НУО [61].

На рисунке 1 резюмированы основные факторы риска изменения гликемии у пациентов с ХБП без СД на ЗПТ ГД.

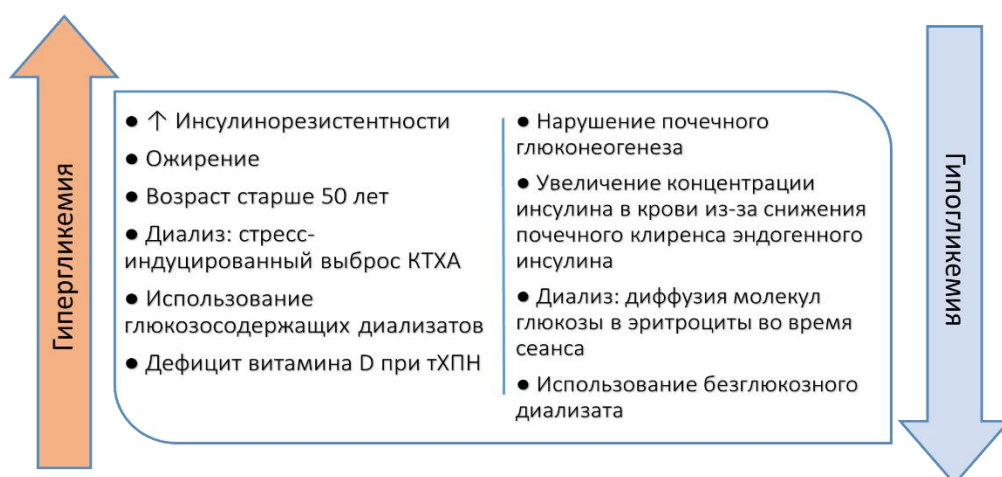


Рисунок 1. Факторы риска, приводящие к гипер- или гипогликемии у пациентов с ХБП без СД, получающих ЗПТ ГД

Примечание. КТХА - катехоламины, тХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность.

1.3. Особенности диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов на заместительной почечной терапии диализом

Диагностики НУО у пациентов, находящихся на ЗПТ, остаётся затруднительной и вызывает активные дискуссии. Даже такой давно применяемый показатель, как HbA1c, считающийся «золотым стандартом» в оценке углеводного статуса у больных СД, не всегда может быть корректно интерпретирован у пациентов на ЗПТ без явных признаков НУО.

Пороговым значением для установления диагноза СД в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) [62] и в отечественных «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным

диабетом», 11-й выпуск [63], является $HbA1c \geq 6,5\%$ и подчёркивается необходимость осторожной интерпретации этого показателя у пациентов с тХПН. В алгоритмах в разделе «HbA1c как диагностический критерий СД» указано, что тХПН может приводить как к снижению, так и к повышению значения HbA1c [63], что влияет на корректную диагностику НУО.

Среди ключевых факторов, приводящих к лабильности показателей HbA1C у пациентов с ХБП на диализных методах лечения сложно выделить основной. Чаще всего у пациентов с ХБП развивается анемия из-за дефицита эритропоэтина или железа, хронического воспаления, что приводит к искусственному занижению уровня HbA1c, так как он отражает процент от общего количества гемоглобина.[64]. Снижение продолжительности жизни эритроцитов у пациентов на ЗПТ из-за уремической среды, механическое разрушение красных кровяных телец при прохождении через диализирующую мембрану также приводит к искусственному снижению уровня HbA1c [65]. Влияние уремических токсинов на процессы гликирования гемоглобина также приводит к искажению результатов HbA1c. Более того, некоторые токсины могут вызывать гемолиз, что дополнительно сокращает жизнь эритроцитов [66]. Наличие белково-энергетической недостаточности у пациентов с ХБП, возникающей из-за нарушения питания, метаболический ацидоз могут влиять на метаболизм глюкозы и процессы гликирования, что также искажает результаты HbA1c [67].

В когортном исследовании Guthoff M. и соавт выявили, что у пациентов с ХБП на диализе без НУО уровень HbA1c значительно ниже, чем у пациентов с ненарушенной функцией почек [50]. Это подтверждает, что нормальные значения HbA1c у диализных пациентов не исключают наличия СД, так как уровень HbA1c подвержен влиянию перечисленных выше факторов [50].

В последних национальных клинических рекомендациях «Лечение пациентов с ХБП 5 стадии методами гемодиализа и гемодиافильтрации» указано, что измерение глюкозы проводится 4 раза в год всем пациентам [29].

Несмотря на ограниченную диагностическую ценность для оценки гликемического статуса, HbA1c может быть полезным прогностическим маркером риска смертности у пациентов с ХБП на ЗПТ. В оригинальных зарубежных исследованиях авторы продемонстрировали U-образную связь между уровнями HbA1c и риском смертности у пациентов на ГД [68, 69, 70]. Так, рандомизированное контролируемое исследование Ok E.S. и соавт. демонстрирует, что уровень HbA1c у пациентов на гемодиализе без СД ($n = 489$) имеет U-образную связь с выживаемостью, где значения HbA1c $< 4,69\%$ и $> 5,04\%$ ассоциированы с худшим прогнозом, а значение HbA1c $> 5,04\%$ независимо ассоциировано как с общей смертностью (OR = 3,60, 95% ДИ 1,57 - 8,27, $p = 0,002$), так и с сердечно-сосудистой (OR = 6,66, 95% ДИ 1,51 - 29,4; $p = 0,01$) смертностью [68]. Ramirez J.C. и соавт. в исследовании DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study) у пациентов с СД на ГД ($n = 9201$) при значениях HbA1c $< 6\%$ и $> 9\%$ зафиксировали повышенный риск смертности [69]. Схожие данные получены Ricks J. и соавт. в исследовании DaVita (изучались пациенты с СД на ГД, $n = 54\,757$): повышенный риск смертности пациентов зафиксирован при значениях HbA1c $< 6\%$ и $> 8\%$ [70]. В обзоре Rhee C.M. и соавт. также отметили, что у пациентов с более высокими показателями HbA1c наблюдается повышенный риск смертности [71].

В зарубежной литературе описан термин «burnt-out diabetes» (выгоревший диабет), характеризующий снижение значения HbA1c и показателей глюкозы, вплоть до нормогликемии, у пациентов с СД на ГД [6]. Данный феномен обусловлен увеличением периода полураспада инсулина в почках вследствие снижения количества функционирующих нефронов. На фоне «выгоревшего диабета», для минимизации гипогликемических событий у пациентов на диализных методах лечения с СД, может потребоваться коррекция сахароснижающей терапии: от уменьшения дозировки до полной отмены препаратов [58, 62, 72, 73]. В когортном исследовании Wu P.P. и соавт. выявили значительную негативную корреляцию между диализными пациентами и случаями впервые выявленного СД. Авторы

утверждают, что процедура диализа может предотвращать развитие СД у пациентов на ЗПТ, по аналогии с вышеописанным феноменом «выгоревшего диабета» [6].

Использование гликированного альбумина (ГА) как маркера гликемического контроля и его роль в прогнозировании осложнений у пациентов с ХБП, включая тех, кто находится на гемодиализе, действительно активно изучается [74, 75, 76, 77].

Исследование Martino F.G. и соавт. подчеркивает, что ГА может быть более чувствительным маркером для выявления новых случаев СД у пациентов на гемодиализе по сравнению с HbA1c из-за влияния на последний таких факторов, как анемия, укороченный срок жизни эритроцитов и использование эритропоэз-стимулирующих препаратов [74]. Стоит отметить, что ГА отражает средний уровень глюкозы за более короткий период (около 2-3 недель), что делает его более подходящим для мониторинга гликемического контроля у пациентов с ХБП [74].

Кроме того, ГА может быть полезен для прогнозирования ухудшения функции почек. Исследования показывают, что повышение уровня ГА коррелирует со снижением СКФ, что делает его потенциальным маркером прогрессирования почечной недостаточности [75, 76, 77].

Однако, развивающаяся протеинурия из-за повышенной потери белка у пациентов с ХБП, может оказывать влияние на достоверность значения ГА [74]. Особенно это характерно для пациентов с нефротическим синдромом [74].

Фруктозамину также отводится роль альтернативы HbA1c [78, 79, 80]. Фруктозамин – это гликопротеин, образующийся в результате гликозилирования белков плазмы крови. Shafi T. и соавт. в проспективном когортном исследовании с участием 503 пациентов на ГД (216 не имели СД в анамнезе) выявили, что фруктозамин ассоциировался со смертностью от всех причин (скорректированное ОР 1,96 (95% ДИ 1,38 - 2,79) и сердечно-сосудистых событий (2,13 [1,28 – 3,54]) [78].

В таблице 4 представлены основные характеристики маркёров НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ.

Таблица 4. Альтернативные маркёры НУО у пациентов с тХПН

Показатель /критерии оценивания	Гликированный гемоглобин	Гликированный альбумин	Фруктозамин
Чувствительность	39,5%	84,7%	-
Подверженность влиянию внешних факторов	• Снижение эритропоэза и жизненного цикла эритроцита • Недостаточность/дефицит фолатов и витамина В12 • Токсическая уремия • Механическое повреждение • Потребность в переливании крови	• Протеинурия • Не подвержен влиянию факторов, связанных с анемией	• Не подвержен влиянию факторов, связанных с анемией
Период отражения гликемии	За предыдущие 3 месяца	За предыдущий месяц	За предыдущие 2-4 недели

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, тХПН- терминальная хроническая почечная недостаточность.

1.4. Вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек

1.4.1. Вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек с сахарным диабетом

Известно, что пациенты с СД, получающие ЗПТ методом ГД, в сравнении с пациентами с СД с сохранной почечной функцией, подвержены большему риску развития сердечно-сосудистых событий из-за гликемических флюктуаций и худшему гликемическому контролю, что приводит к более высокому риску инвалидизации и смертности [81, 82]. Так, среди острых и хронических

диабетических осложнений именно тХПН в 5,6 % случаев при СД 1 типа и в 2,0 % при СД 2 типа являлась причиной смерти [40]. Оценка компенсации углеводного обмена у пациентов с СД на ЗПТ лишь по уровню HbA1c некорректна, из-за влияния анемии и уремии, что приводит к занижению и мнимому улучшению гликемических показателей [64, 65, 66].

В качестве диагностического маркера для оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с СД, находящихся на ЗПТ, целесообразно использовать ВГ [21, 22]. На заседание Научно-консультативного совета 19 июня 2018 г. в Москве по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» обсуждены различные методы оценки ВГ [83]. Так, профессор Маркова.Т.Н. в своем докладе отметила, что ВГ может быть измерена с помощью таких индексов, как: SD (стандартное отклонение), CV (коэффициент вариации), MAGE (средняя амплитуда колебаний гликемии), CONGA (непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии), LBGI (индекс риска гипогликемии), HBG1 (индекс риска гипергликемии), LI (индекс лабильности), М-значение, J-индекс [83, 84, 85, 86].

Расчёт индексов ВГ осуществляется на основе данных СКГ и/или показателей НМГ (ФМГ) [83, 84, 85]. Первые математические индексы для оценки ВГ появились в 1960-х годах и были изначально разработаны именно для данных СКГ, а с развитием технологического прогресса стали рассчитываться и для данных НМГ [86, 87]. В литературе представлены исследования ВГ как по многоточечному самоконтролю, так и по ГПН, и по уровню HbA1c. В частности, известно исследование DEVOTE, посвящённое изучению роли ВГ в развитии гипогликемии и преждевременной смерти, а оценка ВГ проводилась по уровню ГПН [88].

Затруднительным остаётся ведение и достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с СД на ЗПТ из-за частых гипогликемических эпизодов и высокой ВГ. Данные эпизоды обусловлены погрешностями в измерениях гликемии, полученных с помощью глюкометров и систем НМГ [89]. Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день ни одна из систем НМГ не лицензирована для использования

у данной категории пациентов. Кроме того, точность показателей самоконтроля гликемии с использованием глюкометров не изучалась в условиях проведения диализа.

Yajima T. и соавт. в исследовании с участием 13 пациентов с СД 2 типа, получающих ГД, оценили эффективность коммерчески доступных систем НМГ (Freestyle Libre Pro и Medtronic iPro2) в сравнении с измерениями уровня глюкозы в капиллярной крови [90]. Датчик Medtronic iPro2 показал меньшее количество отклонений при сравнении с показателями гликемии, полученными из капиллярной крови [90].

Целесообразность использования НМГ для анализа ВГ у пациентов на ЗПТ прописана в следующих международных клинических рекомендациях: KDIGO 2024 (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), Японского диализного общества (JSDT), Британского диализного общества (JBDS-IP 2022) [26, 91, 92]. Одним из параметров НМГ, используемых для оценки ВГ у пациентов с СД на ЗПТ, является время в целевом диапазоне (TIR). Этот параметр также помогает минимизировать гликемические экскурсии, что способствует улучшению контроля заболевания и снижению риска осложнений [26, 93]. Впервые показатель TIR (целевой диапазон: 3,9 - 10,0 ммоль/л) описан в 2017 году в Международном руководстве по НМГ [94], а уже в 2019 году в рекомендациях к Международному консенсусу по НМГ показатель TIR рекомендован к применению для оценки ВГ наряду с HbA1c [95].

На сегодня в зарубежной литературе имеется незначительное количество работ, посвящённых изучению ВГ с помощью ФМГ у пациентов на ГД. Так, Javherani R.S. и соавт. сравнили гликемические профили 10 пациентов с СД 2 типа на ГД в диализные и недиализные дни с помощью ФМГ [96]. Авторы выявили статистически более низкие ($p = 0,013$) значения среднего уровня глюкозы в диализные дни в сравнении с недиализными днями ($95 \pm 12,7$ мг/дл и $194 \pm 76,8$

мг/дл) и снижение показателей среднего значения гликемии во время процедуры ГД с дальнейшей гипергликемией в постдиализный период [96].

Divani M. и соавт. в оригинальном исследовании у 37 пациентов с СД на ГД оценивали ВГ с помощью НМГ (Medtronic Diabetes) с расчётом CV, TIR, времени выше целевого диапазона (TAR), времени ниже целевого диапазона (TBR) и оценкой различий показателей ВГ в диализные и недиализные дни. [97]. Авторы выявили выше значения в диализные дни в сравнении с недиализными днями по следующим показателям: CV ($39,2 \pm 17,3\%$ и $32,0 \pm 7,8\%$, $p < 0,001$) и TBR $< 3,9$ ммоль/л (медиана): 5,6% и 2,8% TIR $> 50\%$ зафиксирован у 26 человек из 37 [97].

Chen X.X. и соавт. изучали ВГ у 64 пациентов с СД на ЗПТ ($n = 35$ получали ГД, $n = 29$ - ПД) с помощью 24 -часового НМГ в диализный день [24]. Авторы выявили в группе пациентов на ЗПТ ГД больше эпизодов как гипер- ($> 13,9$ ммоль/л), так и гипогликемии ($< 3,9$ ммоль/л), а также большую амплитуду ВГ, чем в группе ПД ($p < 0,05$) [24].

Дискутабельным остаётся вопрос о ведении пациентов с СД на ЗПТ. Отсутствие российских клинических рекомендаций по коррекции доз инсулина у пациентов на ЗПТ, в том числе в диализные и недиализные дни, затрудняет ведение данной группы больных. Стоит отметить, что в 11-ом, последнем выпуске, «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» представлен раздел «Контроль гликемии у пациентов с СД на диализе», в котором тезисно изложены основные аспекты ведения диализных пациентов [63]. Так, уровень HbA1c не установлен в группе с тХПН, однако, подчёркивается необходимость его контроля в связи с повышенным риском кардиоваскулярной смертности из-за почечной дисфункции. Рекомендован ежечасный контроль гликемии во время самой процедуры ГД, а также возможность проведения НМГ для улучшения гликемического контроля [63]. Отметим, что внесение данного раздела в алгоритмы свидетельствует о популяризации диализной тематики среди эндокринологического сообщества РФ. В зарубежных рекомендациях по ведению

пациентов детально расписаны принципы инсулинотерапии у диализной когорты с СД [98, 91, 92, 26]. Составители Британских и Японских рекомендаций акцентируют внимание на необходимости снижения дозы инсулина на 50% при значениях СКФ менее < 10 мл/мин/1,73м² [98, 91]. Снижение дозы базального инсулина у пациентов с СД в диализный день на 25% с целью купирования гипогликемических эпизодов и улучшения гликемического профиля освещено в Британских рекомендациях 2022 и в перекрёстном рандомизированном исследовании Singhsakul A. и соавт. [99, 91]. Феномен «гликемического беспорядка» (“glycemic disarray”), встречающийся в зарубежной литературе, описывает резкое снижение уровня глюкозы во время проведения сеанса ГД, сопровождающееся рикошетным повышением уровня глюкозы в постгемодиализном периоде [58, 100]. Правильная коррекция доз инсулина во время процедуры ГД, а также своевременное измерение гликемии поможет предотвратить развитие вышеописанных гликемических экскурсий.

1.4.2. Вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек без сахарного диабета.

Проблема ВГ затрагивает пациентов с почечной недостаточностью не только при наличии СД, а также и без такового в анамнезе. Интересен факт склонности пациентов на ПГД без СД к гипогликемиям, однако, патогенез данного состояния до конца не изучен [46, 101]. В немногочисленных международных источниках описаны следующие механизмы развития гипогликемии у пациентов с ХБП без СД в анамнезе: диффузия интрадиалитической глюкозы в эритроциты во время сеансов ПГД из-за изменения рН эритроцитов, накопление уремических токсинов с глюкозоснижающим эффектом, ограниченный доступ к продуктам питания во время процедуры, использование безглюкозных диализатов [101].

Стоит отметить, что при незначительном количестве работ, освещающих ВГ у пациентов с СД на ЗПТ, ещё меньшее количество работ (всего 3) освещают вопрос

ВГ у пациентов без СД в анамнезе, получающих ЗПТ, что делает данный вопрос крайне актуальным [18, 19, 20].

Так, в исследовании GIOTTO Mambelli E. и соавт. проводили сравнительный анализ эффективности использования ФМГ и СКГ в оценке ВГ и контроля гликемии у 31 пациента на ГД (из которых 11 человек – без СД). Авторы выявили, что большинство индексов ВГ, по данным ФМГ и СКГ, были выше в группе с СД 2 типа, чем без СД в анамнезе. В группе пациентов без СД индексы ВГ не отличались при измерении как ФМГ, так и СКГ ($p > 0,1$), за исключением J-index ($p = 0,0003$). Авторы пришли к выводу, что использование ФМГ для оценки компенсации гликемии эффективно в обеих группах [18].

Radmanabhan A. и соавт в проспективном интервенционном исследовании с участием 32 пациентов с тХПН ($n = 16$ – с СД в анамнезе, $n = 16$ – без СД). определяли гликемические флюктуации с помощью НМГ в диализные дни с использованием глюкозосодержащих и безглюкозных диализатов [19]. Авторы выявили, что использование глюкозосодержащего диализата при проведении сеансов ГД улучшает гликемический контроль вследствие снижения флюктуаций глюкозы у пациентов с тХПН как с СД, так и без такового. При использовании безглюкозного диализата у 20 пациентов (из которых 15 не страдали СД) зафиксировано 22 эпизода гипогликемии, а при применении глюкозосодержащего диализата - только у 5 пациентов (из которых 1 не имел СД) отмечено 5 эпизодов гипогликемии ($p = 0,002$) [19].

В обсервационном исследовании с участием 150 пациентов на ГД, включая 57 пациентов без СД, Yusof K. и соавт. выявили, что в группе без СД значения медианы уровня глюкозы, коэффициента вариабельности и стандартного отклонения были достоверно ниже ($p < 0,01$) [20].

Все авторы вышеупомянутых исследований схожи в едином мнении: данных о ВГ у пациентов без СД на диализных методах лечения крайне мало и необходимы дальнейшие исследования по данной тематике [18, 19, 20]. Стоит подчеркнуть, что

отсутствие официально утверждённых референсных значений параметров ВГ для диализных пациентов без СД усложняет интерпретацию данных показателей. В отечественной литературе впервые в работе Семёновой Ю.Ф. и Климонтова В.В. определены значения индексов ВГ для лиц молодого и среднего возраста (22 - 56 лет) с нормальной толерантностью к глюкозе и нормальным уровнем HbA1c. [84, 85].

Таким образом, работ, отражающих значения индексов ВГ для лиц на ЗПТ без СД, не представлено ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось как одномоментное проспективное наблюдательное, основанное на данных реальной клинической практики, что соответствовало поставленным задачам и цели диссертационной работы.

В исследовании приняли участие 130 пациентов: 90 пациентов с ХБП без СД в анамнезе (из них 60 находились на ЗПТ и 30 — с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ)), а также 40 пациентов с СД, получающих ЗПТ.

Из группы с СД на ЗПТ в окончательный статистический анализ были включены данные 38 пациентов, так как 2 пациента исключены из исследования из-за недостижения времени нахождения датчика в активном состоянии $\geq 70\%$ и длительность измерения составила менее 6 дней.

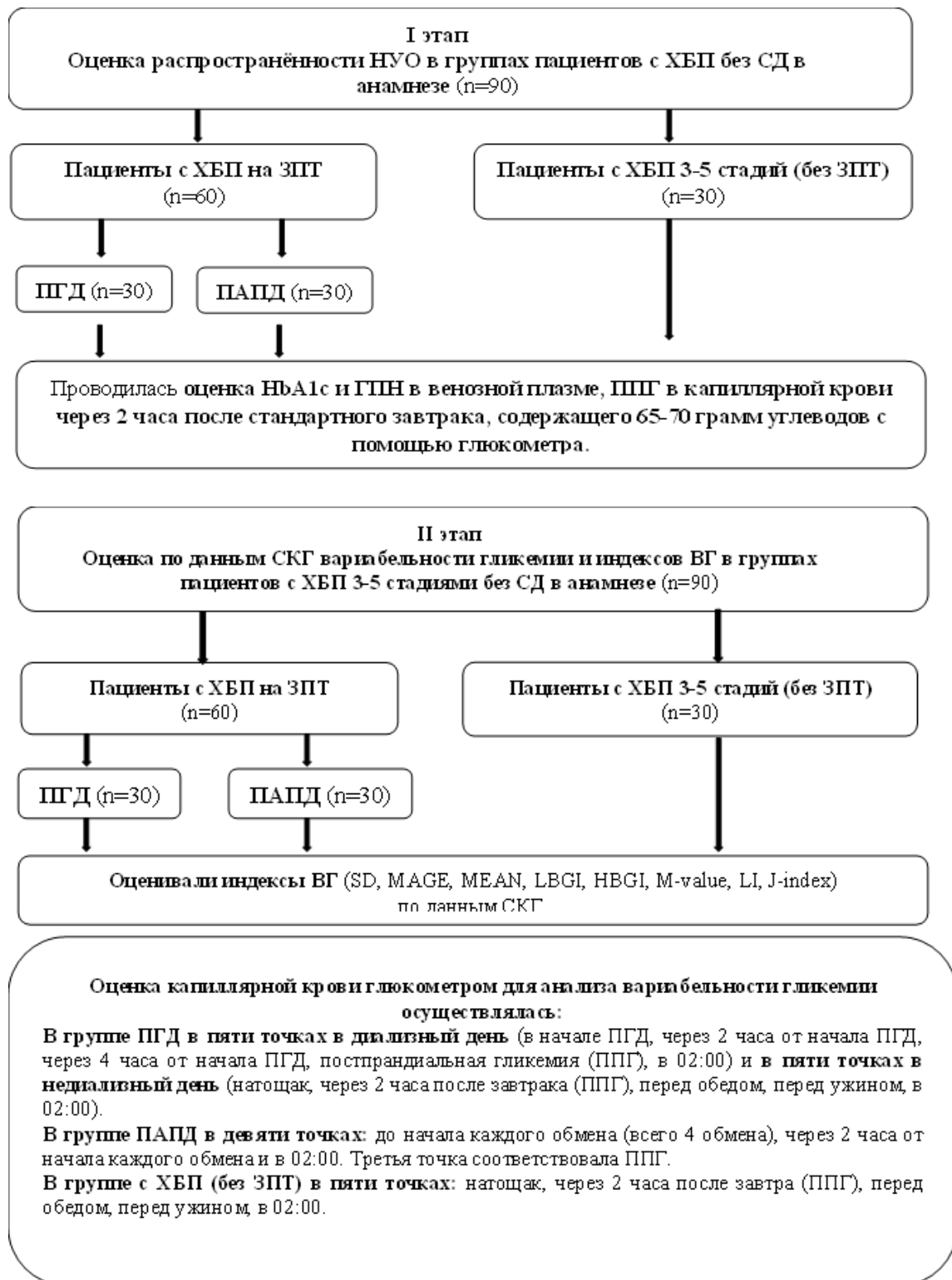
Исследование состояло из трёх этапов:

I этап – оценка распространённости НУО в группах пациентов с ХБП без СД

II этап – оценка по данным СКГ вариабельности гликемии и индексов ВГ в группах без СД

III этап – установка ФМГ пациентам с СД на ЗПТ с оценкой вариабельности гликемии и индексов ВГ

Схематическое изображение дизайна исследования представлено на рисунке 1.



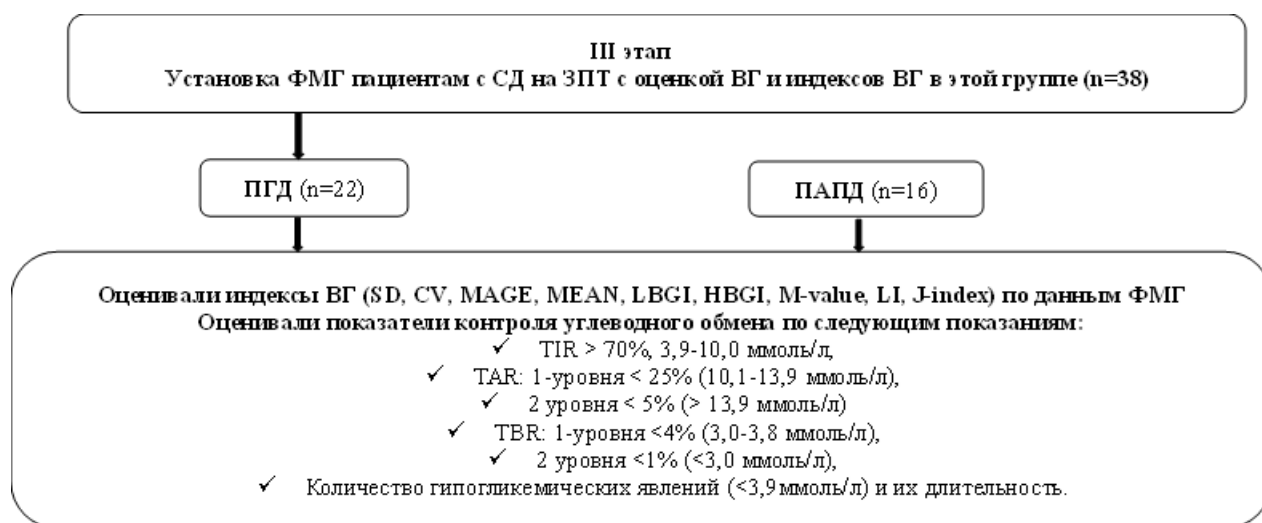


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание. СКГ – самоконтроль гликемии, ВГ- вариабельность гликемии, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, ПППГ – постпрандиальная гликемия, TIR – время в целевом диапазоне, TAR – время выше целевого диапазона, TBR – время ниже целевого диапазона, SD – стандартное отклонение, CV – коэффициент вариации, MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии, MEAN – среднее значение, LBG1 – индекс риска гипогликемии, HBG1 – индекс риска гипергликемии, M-value – М-значение, LI – индекс лабильности гликемии, J-index – качество контроля гликемии.

На I этапе исследования проводилась оценка распространённости НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП терминальной стадии (СКФ по CKD-EPI < 15 мл/мин/1,73м²) на ЗПТ методами ПГД и ПАПД и у пациентов с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ. Выполнялся анализ ГПН, уровня HbA1c, а также измерение ПППГ капиллярной крови в группах.

НУО оценивали по уровню HbA1c, ГПН, ПППГ, 5-точечному измерению глюкозы крови на ПГД в диализный день, по 9-точечному измерению глюкозы крови у пациентов на ПАПД, по 5-точечному измерению у пациентов с ХБП 3–5 стадий без ЗПТ. Верифицировали СД и другие нарушения гликемии согласно ВОЗ (1999 - 2013): НГН, НТГ, впервые выявленный СД. НГН диагностировали при гликемии натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, НТГ – при ПППГ $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л, впервые

выявленный СД при наличии двух показателей выше нормы: $HbA1c \geq 6,5\%$ и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л или ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л и ППГ $\geq 11,1$ ммоль/л. Для оценки НТГ использовался тест со смешанной пищей (содержащей 65-70 грамм углеводов) с целью предотвращения побочных эффектов от сладкого раствора глюкозы в данной когорте пациентов. НУО верифицировали при наличии показателей гликемии, соответствующих СД, НГН, НТГ и НГН в сочетании с НТГ. Пациентов только с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л относили в группу НГН.

Измерение глюкозы капиллярной крови проводилось в следующих временных точках:

В группе ПГД в пяти точках в диализный день (в начале ПГД, через 2 часа от начала ПГД, через 4 часа от начала ПГД, постпрандиальная гликемия (ППГ), в 02:00) *и в пяти точках в недиализный день* (натошак, через 2 часа после завтрака, перед обедом, перед ужином, в 02:00).

В группе ПАПД в девяти точках: до начала каждого обмена (всего 4 обмена), через 2 часа от начала каждого обмена и в 02:00. Третья точка соответствовала ППГ.

В группе с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ) в пяти точках: натошак, через 2 часа после завтра (ППГ), перед обедом, перед ужином, в 02:00.

На II этапе исследования проводилась оценка внутригрупповой вариабельности гликемии с помощью дисперсионного анализа повторных измерений по Friedman и оценка индексов ВГ с учётом данных глюкозы капиллярной крови: в группе ПГД в диализный и недиализный день - по пятиточечному измерению гликемии, в группе ПАПД – по девятиточечному измерению гликемии и в группе пациентов с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ по пятиточечному измерению гликемии. Расчёт индексов ВГ выполнялся с помощью Оксфордского калькулятора EasyGV (версия 9.0R2) [102].

На III этапе устанавливали ФМГ FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care Ltd, США) пациентам с СД 1 типа или 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии в

анамнезе, получающих ЗПТ методами ПГД и ПАПД с дальнейшим проведением оценки ВГ и индексов ВГ по полученным данным ФМГ.

2.2. Критерии соответствия

Критерии включения в исследование для группы пациентов без СД с ХБП на ЗПТ:

1. Наличие у пациента ХБП 5 (терминальной) стадии ($\text{СКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73м}^2$).
2. Нахождение пациента на ЗПТ ПГД или ПАПД.
3. Стаж диализной терапии ≥ 1 месяц.
4. Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет.
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование для группы пациентов без СД с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ):

1. Наличие у пациента ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ).
2. Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет.
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование для группы пациентов с СД с ХБП на ЗПТ:

1. Наличие у пациента ХБП 5 (терминальной) стадии ($\text{СКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73м}^2$) на ЗПТ ПГД или ПАПД.
2. Стаж диализной терапии ≥ 1 месяц.
3. Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет.
4. Наличие СД 1 типа или 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии в анамнезе.
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения (для группы без СД с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ) и группы без СД с ХБП на ЗПТ):

1. Наличие СД в анамнезе.
2. Приём глюкокортикостероидной и/или цитостатической терапии.
3. Онкологические заболевания в анамнезе.

4. ХСН III ст. в анамнезе.

Критерии не включения для группы с СД с ХБП на ЗПТ:

1. Приём глюкокортикостероидной и/или цитостатической терапии.
2. Онкологические заболевания в анамнезе.
3. ХСН III ст. в анамнезе.

2.3. Условия проведения

Набор участников исследования проводился в ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы» с марта 2022 года по август 2024 года в нефрологическом отделении №2, дневном стационаре гемодиализа и нефрологическом отделении №4 (перитонеального диализа).

Лабораторные методы исследования проведены в клинко-диагностической лаборатории №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы».

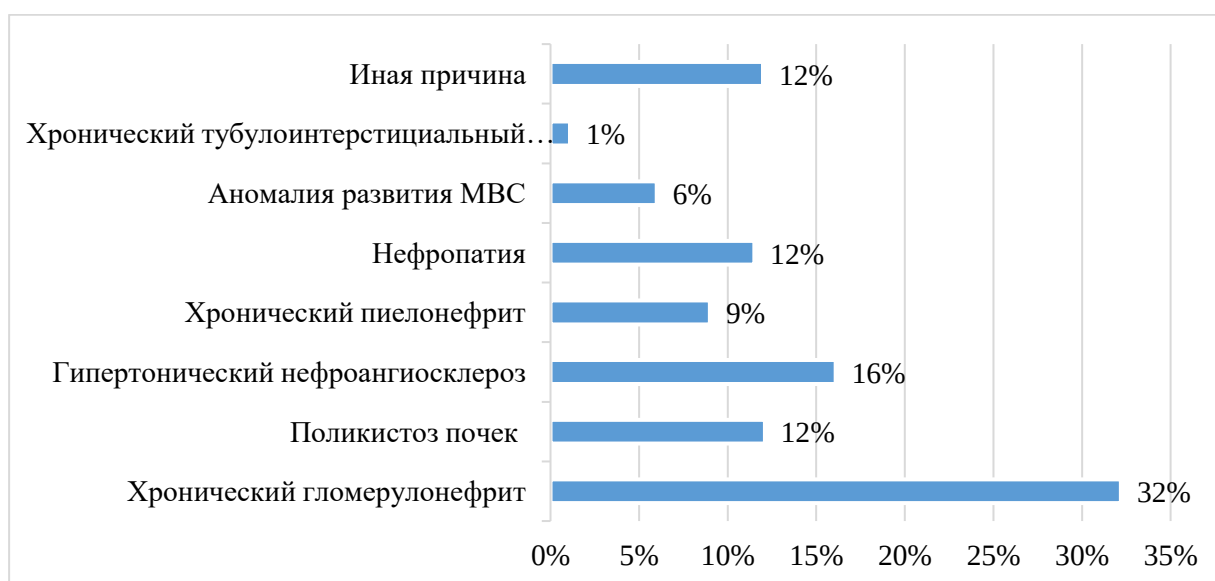
Установка средств ФМГ осуществлялась в условиях стационара 4 нефрологического отделения (перитонеальный диализ) и отделения дневного стационара гемодиализа.

2.4. Клиническая характеристика обследованных

Группа пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД (с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и с ХБП на ЗПТ). В исследуемой группе (n=90) медиана возраста составила 58 (46,0; 70,0) лет, min- 18 лет, max – 83 года, доля мужчин – 63,3% (n=57), доля женщин – 36,7 % (n = 33). Среднее значение ИМТ – $26,1 \pm 4,48$ кг/м², ожирение выявлено у 18,9% (n = 17), избыточная масса тела – у 45% (n = 27). Пациенты сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, сердечно-сосудистым заболеваниям.

Причинами развития ХБП являлись хронический гломерулонефрит (32%), гипертонический нефроангиосклероз (16%), поликистоз почек (12%). Все причины развития ХБП представлены в таблице 1.

Таблица 1. Причины развития ХБП у пациентов без СД



Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, МВС – мочевыводящая система.

Группа без СД с ХБП на ЗПТ. В исследование включено 60 пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе ($n = 30$ – на ПГД, $n = 30$ – на ПАПД) в возрасте 20-83 лет (min-max). Медиана возраста составила 61,0 [50,0; 70,0] год. Доля мужчин – 58,3% (35 человек), доля женщин – 41,7 % (25 человек). Медиана диализного стажа составила 36,0 [2,7; 92,5] месяцев. Среднее значение ИМТ – $25,9 \pm 4,8$ кг/м². Ожирение выявлено у 16,7% пациентов ($n = 10$), избыточная масса тела – у 45% ($n = 27$).

Группа без СД с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ). В исследование включено 30 пациентов с ХБП продвинутых стадий в возрасте 18-78 лет (min-max), мужчин – 73,3% (22 пациента), женщин – 26,7% (8 пациентов). Медиана возраста составила 53,0 [40,8; 65,8] года. Ожирением страдали 23,3% пациентов ($n = 7$), избыточная масса тела зафиксирована у 33,3% пациентов ($n = 10$), среднее значение ИМТ составило $26,4 \pm 5,25$ кг/м². Среднее значение СКФ – $28,1 \pm 14,0$ мл/мин/1,73м².

Группа с СД 1 или СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии на ЗПТ. Включено в исследование 38 пациентов в возрасте 24-76 лет, СД 1 типа имели 76,3% больных ($n = 29$: ПГД – 16, ПАПД – 13), СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии – 23,7% ($n = 9$: ПГД – 6, ПАПД – 3). Медиана длительности СД составила 26,0 [18,0; 31,5] лет. Медиана возраста – 45,5 [35,0; 56,8] лет, доля

мужчин – 34,2% (n = 13), доля женщин – 65,8% (n = 25). Медиана длительности диализного стажа- 10,0 [2,0; 37,0] месяцев.

2.5. Методы исследования

2.5.1. Общеклинические методы исследования

Всем участникам проводился сбор жалоб, анамнеза жизни (с оценкой наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (АГ)), анамнеза заболевания (для уточнения этиологического фактора развития ХБП, длительности диализного стажа (группы на ЗПТ), проводилась оценка антропометрических данных для расчёта ИМТ по формуле: вес (кг) / рост (м)². Ожирение, согласно клиническим рекомендациям, выставлялось при ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², а избыточная масса тела $\geq 25,0$ кг/м² [103].

Измерение концентрации общего холестерина (референсный интервал (РИ) 0,0 - 5,3 ммоль/л), мочевой кислоты (РИ 208,3 - 428,4 мкмоль/л), креатинина (РИ 74,0 - 110,0 мкмоль/л) проводилось на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США). Автоматизированный гематологический анализатор Analyticon Biotechnologies AG (Германия) использовался для проведения общеклинического исследования крови. Диагноз анемии устанавливался при уровне гемоглобина < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин [104].

С использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) производился расчёт СКФ (калькулятор представлен на сайте kdep.nih.gov). Полученные показатели нормировались на общепринятую площадь поверхности тела (1,73 м²).

Согласно национальным клиническим рекомендациям по ХБП от 2021 года проводилась оценка стадий ХБП в зависимости от уровня СКФ(мл/мин/1,73 м²): 45 – 59 – С3а; 30 – 44 – С3б; 15 – 29 – С4; < 15 мл/мин/1,73 м² – терминальная почечная недостаточность С5 [37].

Состояние углеводного обмена оценивалось по уровням: HbA1c (РИ 4,2% – 6,2%) измерялся с помощью иммунотурбидиметрического метода; ГПН (РИ 4,1 – 6,1 ммоль/л) – определялась колориметрическим гексокиназным методом; ППГ и глюкоза капиллярной крови в группе ПГД в диализный и недиализный дни в пяти точках, в группе ПАПД - в девяти точках оценивалась с помощью глюкометра One Touch Verio Pro+, производитель - Швейцария. Аппарат, используемый для определения HbA1c и ГПН - «Beckman-Coulter AU-680», производитель – США, а ППГ оценивалась после стандартного завтрака, содержащего 65-70 грамм углеводов.

2.5.2. Специализированные исследовательские методы

Flash мониторинг гликемии. Всем пациентам с СД в анамнезе в группе на ЗПТ проводилась установка системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care Ltd, США).

Датчик ФМГ FreeStyle Libre крепился больным в стационарных условиях на заднюю поверхность плеча в подкожно-жировую клетчатку у пациентов на ПАПД на любую руку, у пациентов, получающих ЗПТ ПГД – на противоположную руку от фистулы над манжетой тонометра. Измерения гликемии проводилось самостоятельно пациентом с помощью смартфона, поддерживающего функцию NFC, на который заранее устанавливалось специальное приложение FreeStyle LibreLink, утверждённое производителем для использования с датчиком FreeStyle Libre. Больные прошли обучение по корректному использованию специального приложения Freestyle Libre Link, технике измерения гликемии с помощью смартфона и даны разъяснения по коррекции гликемии исходя из полученных данных ФМГ. Продолжительность мониторинга составляла не менее 6 дней (медиана измерений -12 дней).

Удалённый доступ к отчётам пациентов по уровню глюкозы (ambulatory glucose profile: AGP) осуществлялся с помощью облачной системы LibreView через учётную запись врача с помощью приложения LibreLink.

Всем пациентам с СД, согласно Международному консенсусу по времени нахождения в целевом диапазоне, проводилась оценка следующих диапазонов: TIR $> 70\%$ (3,9-10,0 ммоль/л), TAR: 1 уровня $< 25\%$ (10,1 - 13,9 ммоль/л), 2 уровня $< 5\%$ ($> 13,9$ ммоль/л), TBR: 1 уровня $< 4\%$ (3,0 - 3,8 ммоль/л), 2 уровня $< 1\%$ ($< 3,0$ ммоль/л) [94, 95]. Также проводился подсчёт количества гипогликемических явлений ($\leq 3,9$ ммоль/л, $\leq 3,0$ ммоль/л) и их длительность.

Оценка математических индексов variability гликемии. Расчет индексов ВГ проводился с помощью калькулятора EasyGV v. 9.0 R2 [102].

На основании полученных данных глюкозы капиллярной крови рассчитывали 9 индексов ВГ (во всех группах): MEAN, CV, SD, MAGE, LI, LBGI, HBGI, J-index, M-value (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика индексов variability гликемии

Индекс	Пояснения	Референсные значения индекса
MEAN, ммоль/л	Среднее значение гликемии	3,9-7,8
CV, %	Отражает ВГ	<36%
SD, ммоль/л	Неспец. показатель ВГ, отражает степень отклонения данных от среднего значения	1,5±0,7
MAGE, ммоль/л	Отражает постпрандиальные изменения глюкозы на основании многочисленных измерений уровня гликемии	1,4±0,7 0,0-2,8
LI	Предиктор гипогликемии	0,4±2,2
LBGI, ус. ед.	Индекс риска гипогликемии	0,0-6,9
HBGI, ус. ед.	Индекс риска гипергликемии	0,0-7,7
J-index, (ммоль/л) 2	Индикатор качества контроля гликемии (не является мерой ВГ)	10-20-идеальный гликемический контроль 20<J≤30-хороший гликемический контроль 30<J≤40-плохой гликемический контроль J>40-очень плохой гликемический контроль
М-значение	Чувствителен к гипогликемиям Маркёр качества контроля гликемии	4,7±3,8

Примечание. Среднее значение - MEAN, стандартное отклонение (Standard Deviation, SD), variability (Coefficient of Variation, CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions: MAGE), индекс риска гипогликемии (Low blood glucose index: LBGI), индекс риска гипергликемии (High blood glucose index: HBGI), М-значение (M-value), индекс лабильности (Lability index), качество контроля гликемии (J-index).

Индексы SD и CV используются для оценки дисперсии значений глюкозы. Индекс ВГ MAGE отражает величину колебаний уровня глюкозы, а LI (индекс

лабильности) характеризует изменчивость её концентрации. J-индекс, M-value и HbGI наиболее чувствительны к повышенным уровням глюкозы, тогда как LBGI лучше всего выявляет риск снижения уровня глюкозы [84, 85].

2.6. Методы лечения: заместительная почечная терапия

2.6.1. Программный гемодиализ

Диализная программа осуществлялась пациентам в стационарных условиях на аппаратах «Искусственная почка» Dialog+ (производитель – B.Braun, Германия) с использованием синтетических поливолоконных мембран на основе полисульфона. Кратность сеансов ПГД – 3 раза в неделю (начало сеанса- 07:00), длительность – не менее 240 минут, не менее 720 минут в неделю. В качестве сосудистого доступа для проведения ПГД пациентам формировалась нативная артерио-венозная фистула на верхней конечности. Диализаторы: Revaclear 300, XV23Hi, Therranova 400, Fx 1000. Скорость кровотока: 300-370 мл/мин. Диализат, используемый во время процедуры гемодиализа, имел следующий состав: кальций 1,5; калий 3,0; глюкоза 5,5 ммоль/л; натрий 138, бикарбонат 30 ммоль/л.

2.6.2. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

Проведение сеансов ПАПД осуществлялось ежедневно в объёме 2,5 – 4 литра 4 раза в сутки через ПД-катетер, имплантированный в брюшину. Растворы, используемые для ПАПД, до осени 2023 г. года поставлялись фирмой Baxter Healthcare S.A. (графство Майо, Ирландия), с осени по февраль 2024 г. – фирмой Фрезениус Медикал Кеа Дойчланд ГмбХ (Германия). При проведении процедур ПАПД использовались растворы с содержанием 1,36% и 2,27% (Baxter) и 2,3% (Фрезениус) глюкозы в качестве осмотически активного вещества по одинаковой схеме, наиболее часто используемой для лечения данной группы на ЗПТ: первый и второй обмены – раствор с содержанием глюкозы 2,27% (2,3%), при проведении третьего и четвёртого обменов – раствор с содержанием глюкозы 1,36% [105, 106]. Не использовались гиперосмолярные растворы. Перед введением в брюшную

полость растворы подогревались до температуры 36,5 – 37,0 С. Более подробная характеристика растворов для проведения процедуры ПАПД представлена в таблице 3, 4 [105; 106].

Таблица 3. Состав растворов Дианил ПД4 с глюкозой для проведения циклов ПАПД фирмы Baxter Healthcare S.A.

1000 мл раствора содержат:

Компоненты	1,36%	2,27%
Декстрозы (глюкозы) моногидрат (соответствует декстрозе (глюкозе) безводной)	15,0 (13,6)	25,0 (22,7)
Натрия хлорид	5,38	5,38
Магния хлорида гексагидрат	0,051	0,051
Кальция хлорида дигидрат	0,184	0,184
Натрия лактат	4,48	4,48
Вода для инъекций	до 1000 мл	

Содержание ионов в ммоль/л (Baxter):

Компоненты	1,36%	2,27%
Натрий ион	132	132
Кальций ион	1,25	1,25
Магний ион	0,25	0,25
Хлорид ион	95	95
Лактат ион	40	40
Осмолярность, мОсм/л	344	395

Таблица 4. Состав растворов Баланс для проведения циклов ПАПД фирмы Фрезениус Медикал Кеа Дойчланд ГмбХ

1 литр готового к использованию раствора содержит:

Компоненты	Глюкоза 1,5%		Глюкоза 2,3%	
	Кальций 1,25 ммоль/л	Кальций 1,75 ммоль/л	Кальций 1,25 ммоль/л	Кальций 1,75 ммоль/л
Кальция хлорида дигидрат	0,1838 г.	0,2573	0,1838 г.	0,2573 г.
Натрия хлорид	5,640 г.	5,640 г.	5,640 г.	5,640 г.
Натрия (S) – лактата 50% раствор	7,85 г.	7,85 г.	7,85 г.	7,85 г.
Магния хлорида гексагидрат	0,1017 г	0,1017 г.	0,1017 г.	0,1017 г.
Глюкозы моногидрат (эквивалентно глюкозе безводной)	16,5 г (15,0 г)	16,5 г (15,0 г)	25,0 г (22,73 г)	25,0 г (22,73 г)

Содержание ионов в ммоль/л (Баланс):

Компоненты	1,5%		2,3%	
Наименование иона	Кальций 1,25 ммоль/л	Кальций 1,75 ммоль/л	Кальций 1,25 ммоль/л	Кальций 1,75 ммоль/л
Кальция хлорида дигидрат	1,25 ммоль/л	1,75 ммоль/л	1,25 ммоль/л	1,75 ммоль/л
Натрия хлорид	134 ммоль/л	134 ммоль/л	134 ммоль/л	134 ммоль/л
Магний	0,5 ммоль/л	0,5 ммоль/л	0,5 ммоль/л	0,5 ммоль/л
Хлор	100,5 ммоль/л	100,5 ммоль/л	100,5 ммоль/л	100,5 ммоль/л
(S) - лактат	35 ммоль/л	35 ммоль/л	35 ммоль/л	35 ммоль/л
Глюкоза	83,2 ммоль/л	83,2 ммоль/л	126,1 ммоль/л	126,1 ммоль/л

2.7. Статистическая обработка данных

Систематизация полученных данных осуществлялась с помощью приложения Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Статистический анализ данных выполнен с применением программного пакета Jamovi 2.3.28 и IBM SPSS Statistics 22 версия. Для анализа нормальности распределения использован критерий Shapiro-Wilk. При гауссовском (нормальном) распределении количественных признаков данные отображались в виде среднего $\pm$ SD, при

ненормальном распределении количественных признаков – в виде медианы и интерквартильного размаха.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для сравнения количественных признаков между группами использован U-критерий Манна-Уитни, что обусловлено небольшим объёмом выборки. Для анализа качественных признаков применялся критерий Хи-квадрат (χ^2). Внутригрупповая динамика вариабельности гликемии оценена с применением рангового дисперсионного анализа по Friedman. С помощью ROC - кривой, представленной двумерным графиком взаимосвязи чувствительности с величиной (1-специфичность), оценивались пороговое значение и прогностическая способность количественного признака в развитии НУО. С помощью AUC (площадь под ROC-кривой) оценивалась прогностическая эффективность модели. Сравнение долей (пропорций) внутри одной группы осуществлялось с помощью критерия Мак-Немара. Достигнутый уровень статистической значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

2.8. Этическая экспертиза

Межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» одобрен протокол исследования, выписка из протокола № 05-21 от 20.05.2021. Перед включением в исследование от всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РАЗДЕЛ 1. Анализ распространённости нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета

1.1. Распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек продвинутых стадий без сахарного диабета

При изучении распространённости НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ, n=90) выявлено, что 32,2% (29 человек) имеют нарушения углеводного обмена: впервые выявленный СД – 2,2% (2 пациента), НГН и НТГ – 3,3% (3 пациента), НГН – 17,8% (16 пациентов), НТГ – 8,9% (8 пациентов), медиана HbA1c составила 5,1 [4,9; 5,4] %, медиана ГПН – 5,21 [4,7; 5,9] ммоль/л, медиана ППГ – 6,0 [5,5; 6,7] ммоль/л.

В общей группе (n=90) HbA1c $\geq 5,7\%$ выявлен у 10% (n=9), ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л – у 23,3% (n=21), ППГ $\geq 7,8$ ммоль/л – у 13,3% (n=12). В целом, НУО (ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л и/или ППГ $\geq 7,8$ ммоль/л) имели 31,3% (n=28). Данные представлены на рис.1.

Следовательно, распространённость НУО, диагностированная по уровню ГПН и/или ППГ, в группе пациентов с ХБП продвинутых стадий, была выше, чем по значению HbA1c (31,3% vs 10%, $p < 0,001$). Данный факт может быть обусловлен, в том числе, высокой распространённостью анемии в группе пациентов с ХБП, которая способствует искажению показателя HbA1c. Так, анемия в группе пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (n=90) выявлена у 64,4% (58 пациентов).

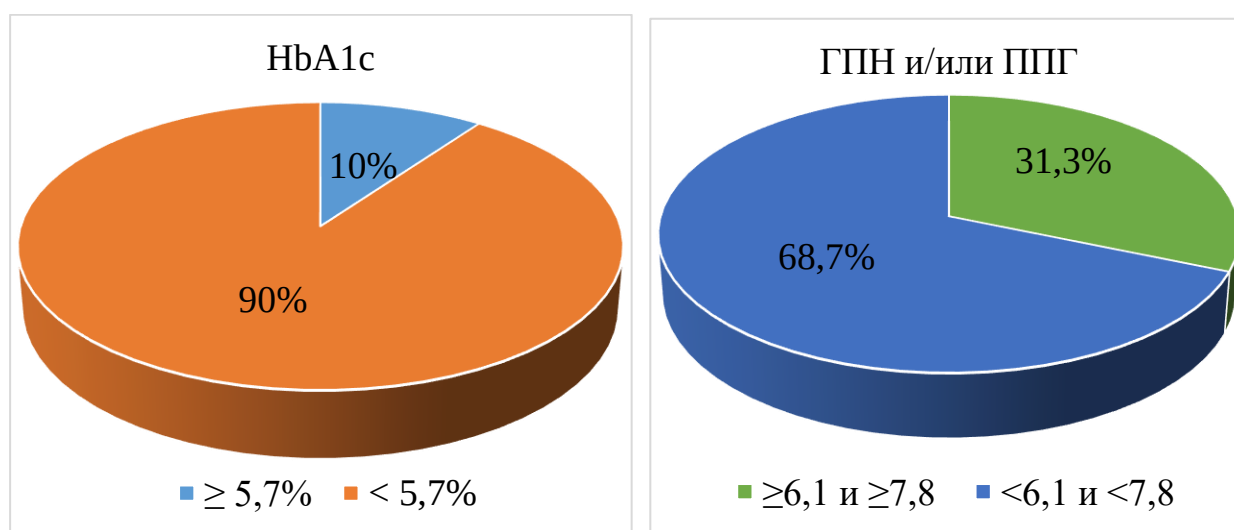


Рисунок 1. Распространённость нарушений углеводного обмена в группе пациентов с ХБП продвинутых стадий (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ) по данным HbA1c, ГПН и/или ППГ (n=90)

Примечание. HbA1c- гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ППГ – постпрандиальная гликемия.

Таким образом, распространённость НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ) составляет 32,2%, преимущественно, за счёт НГН, при этом частота НУО, диагностированная по значению HbA1c, значительно ниже, чем по уровню ГПН и/или ППГ (10% vs 31,3%, $p < 0,001$).

Проведён сравнительный анализ распространённости НУО у пациентов без СД с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, ССЗ (Таблицы 1, 2). Среди пациентов с ХБП на ЗПТ в сравнении с пациентами с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ) выявлены более низкие значения медианы HbA1c (5,0% vs 5,3%, $p=0,005$), что также обусловлено, в большей степени, влиянием анемии, которая достоверно чаще встречается у пациентов на ЗПТ (73,3% vs 46,7%, $p=0,013$). По показателям ГПН, ППГ статистически достоверная значимость не получена (Таблица 1).

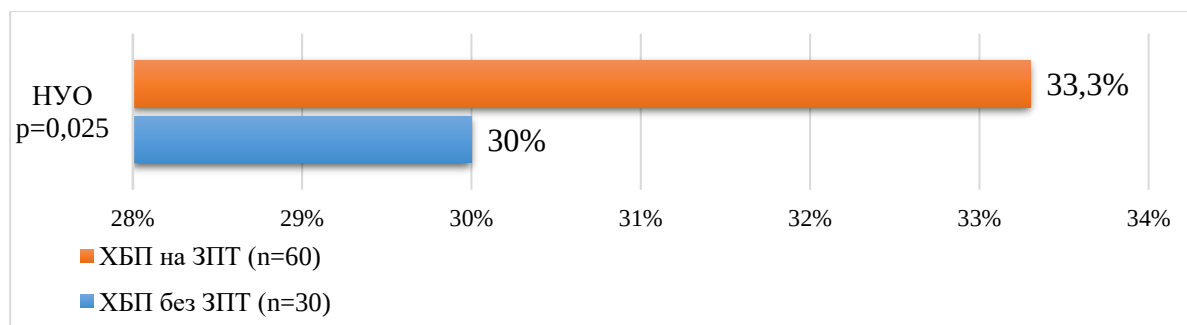
Таблица 1. Характеристика количественных показателей в группах с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ)

Показатель	Группа с ХБП на ЗПТ n=60	Группа с ХБП 3-5 без ЗПТ n=30	p M-W
HbA1c, %, Ме [Q1; Q3]	5,0 [4,8; 5,2]	5,3 [4,9; 5,4]	0,005
ГПН, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,4 [4,5; 6,1]	4,9 [4,7; 5,6]	0,283
ППГ, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	6,0 [5,3; 6,5]	6,1 [5,6; 6,8]	0,052
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	61,0 [50; 70]	53,0 [41; 66]	0,068
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	25,9 [23,1; 28,5]	25,6 [22; 30,1]	0,918
Гемоглобин, г/л, Среднее $\pm$ SD	106 $\pm$ 14,6	116 $\pm$ 23,5	0,066

Примечание. ХБП - хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ППГ – постпрандиальная гликемия, ИМТ – индекс массы тела.

Распространённость НУО (Диаграмма 1) по данным многопольной таблицы в группе с ХБП на ЗПТ была статистически значимо выше чем в группе с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (33,3% vs 30,0%, p = 0,025), выявлены статистически достоверные различия по частоте НГН (23,3% vs 6,7%, p = 0,050) и НТГ (3,3% vs 20%, p = 0,009) (Таблица 3).

Диаграмма 1. Распространённость НУО в группе с ХБП на ЗПТ и в группе с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (n = 90)



Примечания. НУО – нарушение углеводного обмена, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ХБП- хроническая болезнь почек.

Группа пациентов с ХБП на ЗПТ в сравнении с группой пациентов с ХБП 3-5 стадий, не нуждающихся в ЗПТ, характеризовалась большей распространённостью НГН. Так, ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л имели 30% против 10% пациентов в сравниваемых группах ($p = 0,034$). По количеству пациентов с ППГ $\geq 7,8$ ммоль/л и HbA1c $\geq 5,7$ ммоль/л группы статистически не различались (Таблица 2).

Таблица 2. Характеристика качественных показателей в группах с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ

Показатель	Группа с ХБП на ЗПТ n=60 n/%	Группа с ХБП 3-5 без ЗПТ n=30 n/%	p χ^2
Мужчины	35/58,3%	22/73,3%	0,164
Женщины	25/41,7%	8/26,7%	0,164
Анемия	44/73,3%	14/46,7%	0,013
ССЗ	23/25,6%	8/8,9%	0,272
Глюкоза плазмы натощак			
$\geq 6,1$ ммоль/л	18/30,0%	3/10%	0,034
$< 6,1$ ммоль/л	42/70,0%	27/90%	0,034
Постпрандиальная гликемия			
$\geq 7,8$ ммоль/л	6/10%	6/20%	0,188
$< 7,8$ ммоль/л	54/90%	24/80%	0,188

HbA1c <5,7%	56/93,3%	25/83,3%	0,136
≥5,7%	4/6,7%	5/16,7%	0,136
СД	1/1,7%	1/3,3%	0,613
НГН	14/23,3%	2/6,7%	0,050
НТГ	2/3,3%	6/20%	0,009
НГН и НТГ	3/5,0%	0/0%	0,213

Примечание. Данные качественных характеристик представлены в виде Me [Q1; Q3]. ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Следовательно, большая частота НУО выявлена у пациентов с ХБП на ЗПТ (33,3% vs 30%, $p = 0,025$) преимущественно за счёт НГН, в сравнении с пациентами с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ.

1.2. Сравнительный анализ распространённости нарушений углеводного обмена между группами пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета на программном гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе

Участники исследования на диализной терапии без СД ($n = 60$) разделены на 2 группы по виду ЗПТ: ПАПД ($n = 30$) и ПГД ($n = 30$). Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, полу, ССЗ (Таблицы 3, 4).

Таблица 3. Характеристика качественных показателей в группах на ПГД и ПАПД

Показатель	Группа с ХБП на ЗПТ ПГД $n=30$ $n/\%$	Группа с ХБП на ЗПТ ПАПД $n=30$ $n/\%$	$p \chi^2$
Мужчины	17/56,7%	18/60%	0,793
Женщины	13/43,3%	12/40%	0,793
Артериальная гипертензия	9/33,3%	7/25,9%	0,581
ССЗ	12/20%	11/18,3%	0,791

ГПН, ммоль/л ≥6.1 ммоль/л <6,1 ммоль/л	6/20% 24/80%	12/40% 18/60%	0,091 0,091
ППГ, ммоль/л ≥ 7,8 ммоль/л < 7,8 ммоль/л	1/3,3% 29/96,7%	5/16,7% 25/83,3%	0,085 0,085
НbA1c, % ≥ 5,7% < 5,7%	1/3,3% 29/96,7%	3/10,0% 27/90,0%	0,301 0,301
СД	0/0%	1/3,3%	0,313
НГН	5/16,7%	9/30%	0,222
НТГ	0/0%	2/6,7%	0,150
НГН и НТГ	1/3,3%	2/6,7%	0,554

Примечание. ПГД - программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ППГ – постпрандиальная гликемия, СД- сахарный диабет, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, НbA1c – гликированный гемоглобин.

У пациентов с ХБП на ПАПД выявили статистически значимые более высокие показатели НbA1c ($p = 0,004$), ГПН ($p = 0,024$), ППГ ($p = 0,004$) в сравнении с пациентами с ХБП на ПГД (Таблица 4)

Таблица 4. Характеристика количественных показателей в группах на ПГД и ПАПД (n=60).

Показатель	Группа с ХБП на ПГД n=30 Me [Q1; Q3]	Группа с ХБП на ПАПД n=30 Me [Q1; Q3]	p M-W
НbA1c, %	4,9 [4,8; 5,07]	5,2 [5,0; 5,4]	0,004
ГПН, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	5,7 [4,9; 6,4]	0,024
ППГ, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,2]	6,4 [5,8; 6,7]	0,004
Возраст, годы	59,0 [47; 69]	65,5 [52,3; 71]	0,325
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,1; 28,5]	26,4 [22; 30,1]	0,194

Примечание. ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, НbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ППГ- постпрандиальная гликемия, ИМТ- индекс массы тела.

В ходе сравнительного анализа продемонстрировано, что распространённость НУО статистически значимо выше в группе ПАПД 46,7% (n =

14), чем в группе ПГД 20% ($n = 6$), $p = 0,028$, преимущественно за счёт НГН (Таблица 3, Рисунок 2)). Так, НГН диагностирована у 30% ($n = 9$) пациентов на ПАПД, на ПГД - у 16,7% ($n = 5$), $p = 0,222$, в группе ПАПД зафиксировано большее число пациентов с НТГ - 6,7% ($n = 2$) vs 0%; $p = 0,150$, впервые выявленный СД имели 3,3% ($n = 1$) на ПАПД, на ПГД - 0%, $p = 0,313$ (Таблица 3).

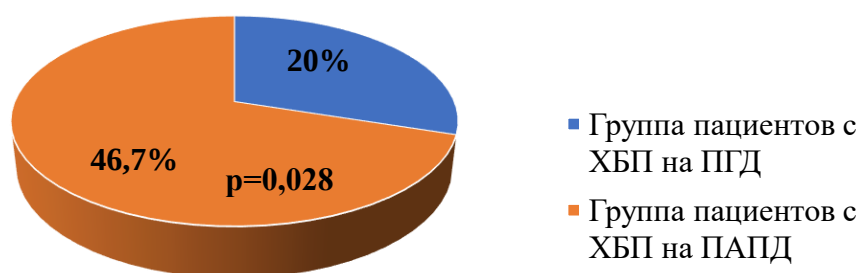


Рисунок 2. Распространённость НУО в группах на ЗПТ

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД- программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

В исследуемых группах $HbA1c \geq 5,7\%$ был выявлен у 3 пациентов (5%) на ПАПД и у 1 пациента (1,7%) на ПГД ($p \chi^2=0,301$), а ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л - у 12 пациентов (20%) на ПАПД и у 6 пациентов (10%) на ПГД ($p \chi^2=0,091$). Данные представлены на Рисунке 3.

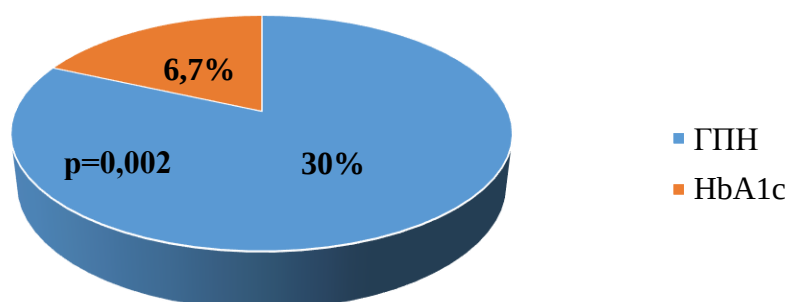


Рисунок 3. Распространённость НУО по уровням ГПН и HbA1c в группе на ЗПТ (n=60)

Примечание. НУО- нарушение углеводного обмена, ГПН – глюкоза плазмы натощак, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Соответственно, распространённость НУО у пациентов на ЗПТ, диагностированная по уровню ГПН, была значительно выше, чем по значению HbA1c (30% vs 6,7%, $p = 0,002$) Пациенты на ПАПД характеризовались большей выявляемостью НУО, чем на ПГД (46,7% vs 20%, $p = 0,028$).

1.3. Оценка факторов риска развития нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета

Для идентификации значимых предикторов развития НУО у пациентов с ХБП, не страдающих СД, был применен комплексный аналитический подход:

Использовались следующие методы анализа: ROC-кривые с расчетом AUC (для оценки дискриминационной способности); оптимального баланса чувствительности и специфичности; отношения шансов (ОШ) для определения силы ассоциации.

Критериями отбора в качестве факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП продвинутой стадии без СД в анамнезе служили: превышение нормативных значений индекса массы тела (ИМТ) (25,0–29,9 кг/м² для избыточной массы и $\geq 30,0$ кг/м² для ожирения), возраст, ИМТ, анамнез СД, АГ, гиперхолестеринемия и

гиперурикемия, как наиболее частые причины развития СД. В группе пациентов с ХБП на ЗПТ также рассматривался стаж диализной терапии в качестве фактора риска развития НУО.

Оценка факторов риска развития НУО у пациентов (n=90) с ХБП продвинутых стадий (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и с ХБП на ЗПТ) без СД в анамнезе

Полученные данные возраста: $\geq 58,5$ лет с $AUC=0,520\pm0,063$ (95%ДИ: 0,397-0,643) не показали статистической значимости ($p = 0,759$). Показатели чувствительности и специфичности метода составили 51,7% и 50,8% соответственно. Влияние данного фактора на прогнозирование возникновения НУО оказалось статистически недостоверным (ОШ = 0,98; 95%ДИ: 0,93 – 1,04, $p = 0,656$) (Рисунок 4).

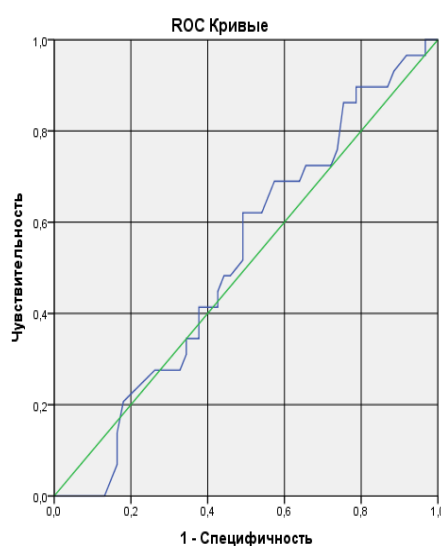


Рисунок 4. ROC – анализ фактора возраста для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (n = 90)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет.

Значение точки отсечения для анализа влияния ИМТ на распространённость НУО составило 25,7 кг/м² со следующими характеристиками: AUC = $0,514 \pm 0,066$ (95%ДИ: 0,38 – 0,64), $p = 0,832$, Se – 55,2%, Sp – 50,8%. Значение ИМТ $\geq 25,7$ кг/м² не оказывало достоверное влияние на развитие НУО (ОШ=0,89; 95%ДИ: 0,69 – 1,15, $p = 0,389$). Данные представлены на Рисунке 5.

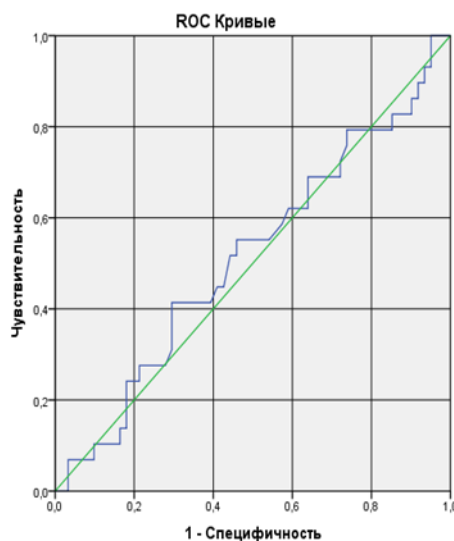


Рисунок 5. ROC – анализ ИМТ для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (n = 90)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет.

Данные ROC – анализа для общего холестерина представлены на Рисунке 6. Значение точки отсечения для общего холестерина составило $\geq 4,75$ ммоль/л с AUC= $0,580 \pm 0,066$ (95%ДИ: 0,45 - 0,71), статистически незначимое ($p = 0,231$), характеризовалось низкими показателями чувствительности - 67,9% и специфичности - 50,0% и не показало достоверной ассоциации с прогнозированием появления НУО (ОШ = 1,01; 95%ДИ: 0,77 – 1,34, $p = 0,900$).

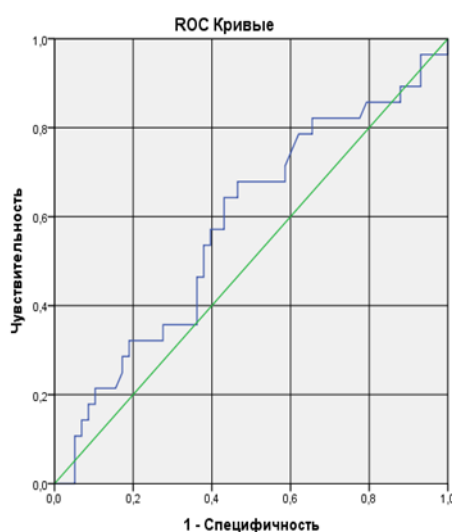


Рисунок 6. ROC – анализ общего холестерина для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (n = 90)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет.

Согласно результатам анализа ROC-кривых, прогностическая модель оценки риска развития НУО на основании уровня мочевой кислоты не показала статистической значимости ($p = 0,880$), AUC составила $0,510 \pm 0,072$ (95% ДИ: 0,36–0,65), что указывает на низкую дискриминационную способность модели. Оптимальный пороговый уровень мочевой кислоты ($\geq 375,2$ мкмоль/л) продемонстрировал недостаточную диагностическую эффективность, о чем свидетельствуют низкие показатели чувствительности (51,7%) и специфичности (47,5%). Превышение данного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не оказывало статистически значимого влияния на развитие НУО (ОШ = 1,00: 95% ДИ: 0,99 - 1,01, $p = 0,939$). Данные представлены на Рисунке 7.

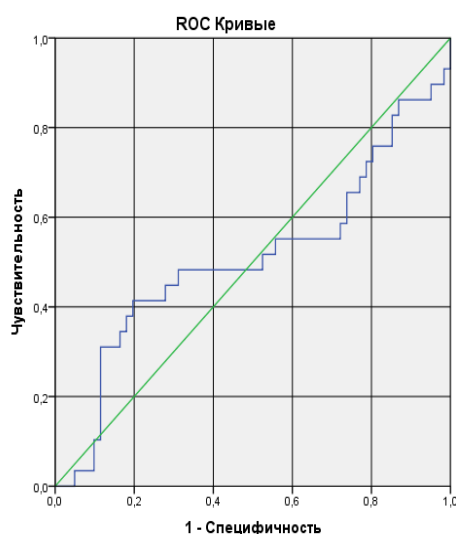


Рисунок 7. ROC-кривая оценки прогностического значения мочевой кислоты на развитие НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (n = 90)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет.

Анализ анамнестических факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХБП продвинутых стадий (ХБП 3-5 стадий и ХБП на ЗПТ) показал следующие результаты: наличие АГ (ОШ 1,23; 95%ДИ: 0,20 – 7,77, $p = 0,808$), ожирение (ОШ = 6,19; 95% ДИ: 0,29 – 131,2, $p=0,242$), отягощённая наследственность по СД (ОШ 0,51; 95%ДИ 0,13 – 2,01, $p= 0,337$), избыточная масса тела (ОШ = 0,43; 95% ДИ: 0,07 – 2,56, $p=0,360$) статистически незначимы.

По иерархии распространённости традиционных факторов риска наиболее представленной была – АГ (93,3%), затем избыточная масса тела и ожирение (45,9%), на третьем месте – семейный анамнез СД (15,6%) (Рисунок 8).

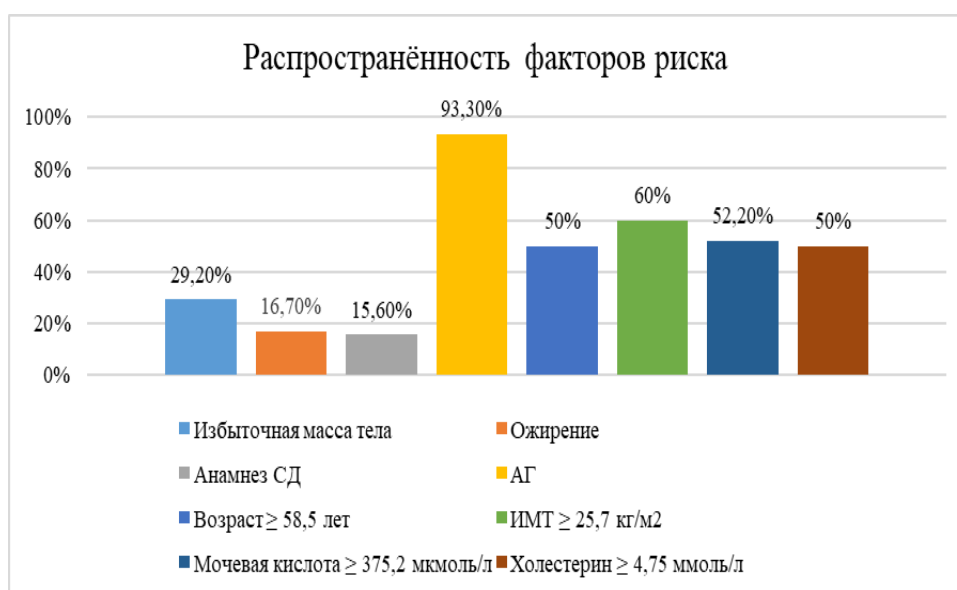


Рисунок 8. Представленность традиционных факторов риска по распространённости у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (n = 90)

Примечание. СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек.

Сводные результаты исследования факторов риска (анамнестические, лабораторные, клинические) развития НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3–5 стадий и ХБП на ЗПТ приведены на Рисунке 9.

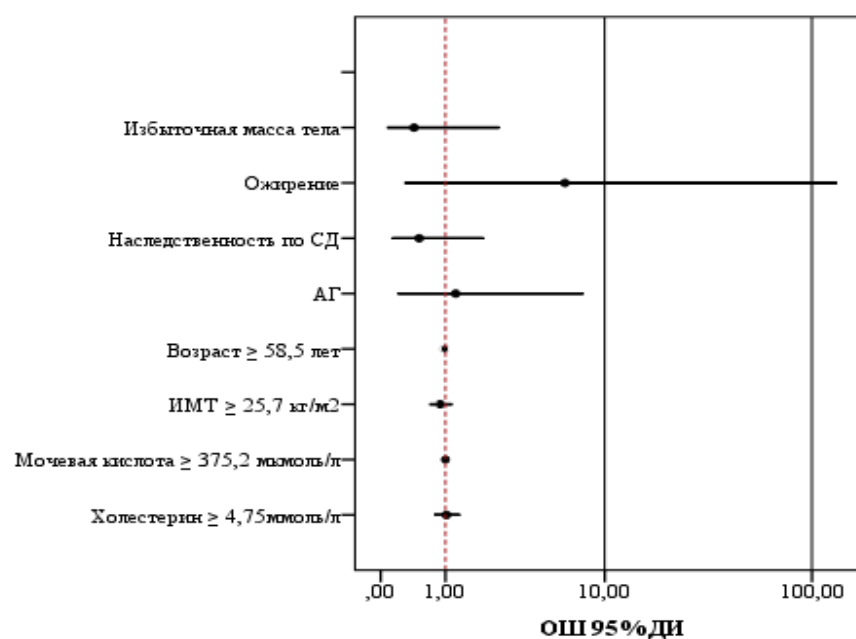


Рисунок 9. Анализ клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ) без СД в анамнезе (n = 90)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД - сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Как выявил ROC-анализ, классические предикторы СД, включая ожирение, возраст, АГ, избыточную массу тела, семейный анамнез СД, гиперхолестеринемию и гиперурикемию, не имели статистически значимого влияния в общей группе больных ХБП, несмотря на их значительную представленность.

Оценка факторов риска распространённости НУО в группе пациентов с ХБП на ЗПТ методами ПГД и ПАПД без СД в анамнезе (n=60)

Анализ факторов риска развития НУО в группе пациентов с ХБП на ЗПТ методами ПГД и ПАПД без СД в анамнезе показал следующие результаты.

Полученное значение возраста $\geq 55,5$ лет с $AUC = 0,516 \pm 0,079$ (95%ДИ: 0,41-0,66), статистически незначимо ($p = 0,838$), чувствительность и специфичность метода составили 70,0% и 42,5% соответственно. Исследуемый параметр не показал значимого вклада в прогнозирование НУО (ОШ = 1,00; 95%ДИ: 0,96 – 1,05, $p = 0,895$) (Рисунок 10).

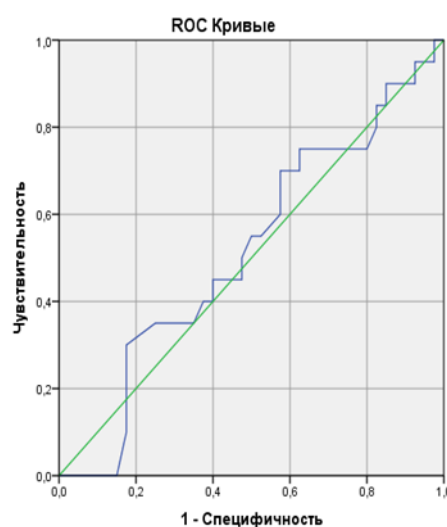


Рисунок 10. Анализ фактора возраста, представленный ROC – кривыми, для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе ($n = 60$)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Значение точки cut-off для оценки прогнозирования влияния ИМТ на распространённость НУО составило $25,7 \text{ кг/м}^2$ и имело следующие характеристики: $AUC = 0,514 \pm 0,066$ (95%ДИ: 0,38 – 0,64), $p = 0,832$, Se – 55,2%, Sp – 50,8%. Значение ИМТ $\geq 25,7 \text{ кг/м}^2$ не влияло на развитие НУО (ОШ=1,04; 95%ДИ: 0,71 – 1,53, $p = 0,819$). Данные представлены на Рисунке 11.

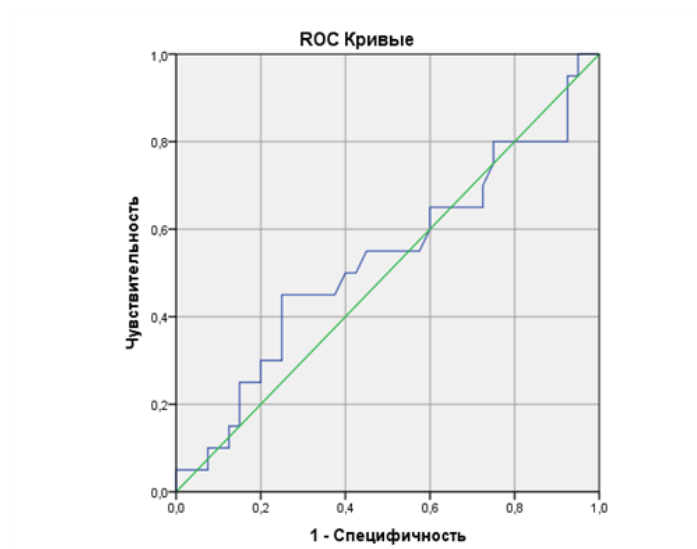


Рисунок 11. ROC – анализ ИМТ для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе (n = 60)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Значение общего холестерина $\geq 4,79$ ммоль/л с $AUC = 0,607 \pm 0,083$ (95%ДИ: 0,44 - 0,77), статистически незначимо ($p = 0,188$), характеризовалось низкими показателями чувствительности - 63,2% и специфичности - 56,4%. В ходе исследования установлено, что изучаемый показатель не обладает достоверной прогностической способностью в отношении НУО (ОШ=1,56; 95%ДИ: 0,84 – 2,92, $p = 0,155$). Данные представлены на Рисунке 12.

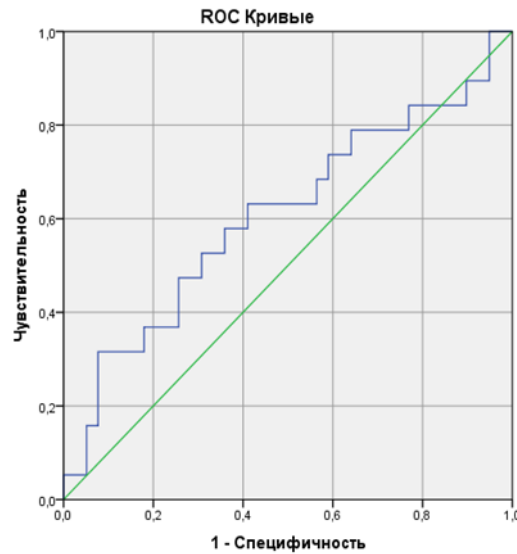


Рисунок 12. ROC – анализ общего холестерина для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе ($n = 60$)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет.

Проведенный ROC - анализ не выявил статистически значимой прогностической ценности уровня мочевой кислоты в отношении развития НУО ($p = 0,671$). Полученные метрики диагностической точности ($AUC = 0,525 \pm 0,087$, 95% ДИ 0,35 - 0,69) с оптимальным пороговым значением 357,6 мкмоль/л демонстрируют отсутствие дифференцирующей способности модели (чувствительность - 50,0%, специфичность - 50,0%). Отсутствие значимой ассоциации подтверждается анализом логистической регрессии для уровня мочевой кислоты $\geq 357,6$ мкмоль/л ($ОШ = 1,00$, 95% ДИ 0,99 - 1,01, $p = 0,595$), что визуализировано на Рисунке 13.

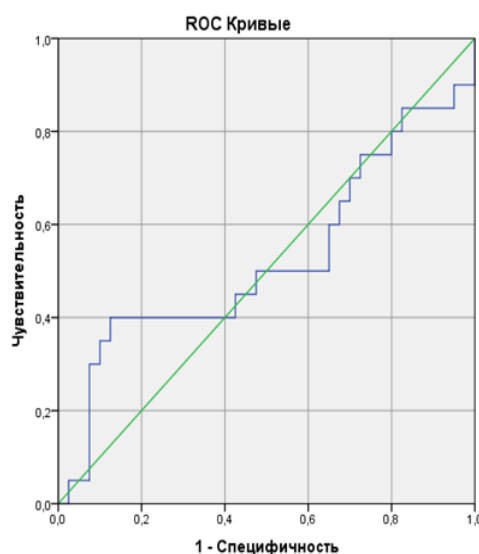


Рисунок 13. Прогностическая ценность значения уровня мочевой кислоты в отношении развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе (n = 60)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Полученное значение стажа диализа ≥ 30 месяцев с $AUC=0,444\pm0,080$ (95%ДИ: 0,28 - 0,60), статистически незначимо ($p = 0,480$), чувствительность и специфичность метода составили 50,0% и 47,5% соответственно и не обнаружено достоверного влияния на предсказание риска возникновения НУО (ОШ=0,99; 95%ДИ: 0,98 – 1,01, $p = 0,702$). Данные представлены на Рисунке 14.

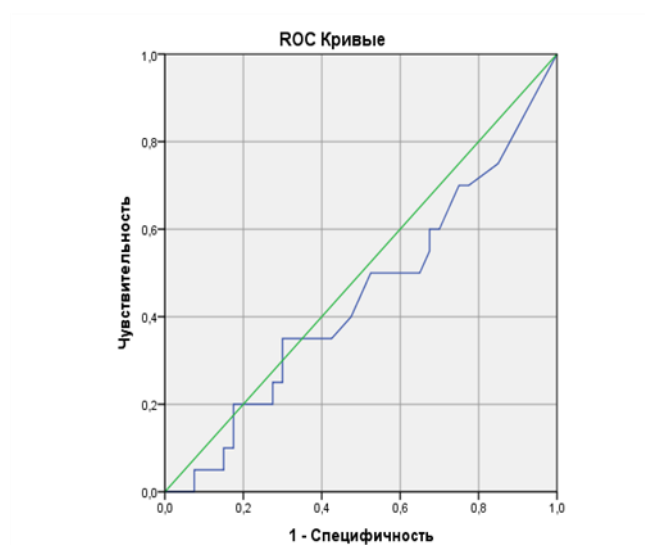


Рисунок 14. ROC - кривая оценки прогностического значения диализного стажа, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе ($n = 60$)

Примечание. НУО – нарушения углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Анализ анамнестических факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХБП на ЗПТ методами ПГД и ПАПД показал следующие результаты: ожирение (ОШ = 1,75; 95% ДИ: 0,02 – 120,05, $p = 0,795$), наличие АГ (ОШ = 3,04; 95% ДИ: 0,22 – 41,84, $p = 0,406$), избыточная масса тела (ОШ = 0,74; 95% ДИ: 0,06 – 9,07, $p = 0,819$), отягощённая наследственность по СД (ОШ = 6,88; 95% ДИ 0,93 – 50,78, $p = 0,059$) статистически незначимы в группе пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе (Рисунок 15).

Объединенные результаты анализа клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе представлены на Рисунке 15.

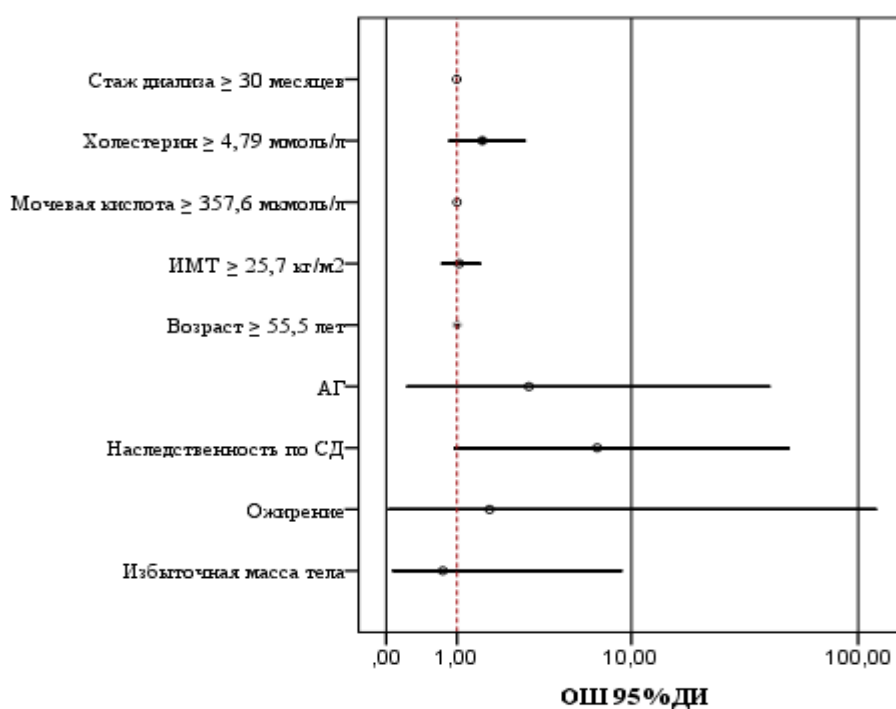


Рисунок 15. Анализ клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ методами ПГД и ПАПД без СД в анамнезе (n = 60)

Примечание. СД – сахарный диабет, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь

Проведён сравнительный анализ распространённости НУО в зависимости от наличия или отсутствия ожирения у пациентов на ПГД и ПАПД. Так, у пациентов на ЗПТ (n = 60) ожирение выявлено у 16,7% (n = 10): ПГД – 8,3% (n = 5) и ПАПД – 8,3% (n = 5). Статистически достоверная разница не получена по распространённости НУО в зависимости от наличия или отсутствия ожирения (p=0,624): у пациентов с ожирением (n = 10) НУО диагностированы в 40% (n = 4), среди пациентов без ожирения (n = 50) – в 32% (n = 16).

Результаты ROC-анализа продемонстрировали, что традиционные факторы риска в развитии СД (ожирение, избыточная масса тела, возраст, АГ, семейный анамнез СД, гиперхолестеринемия и гиперурикемия) в группе пациентов с ХБП на ЗПТ методами ПГД и ПАПД без СД в анамнезе статистически незначимы.

Оценка факторов риска распространённости НУО в группе пациентов с ХБП на ЗПТ методом ПГД (n=30)

Полученное значение возраста $\geq 59,5$ лет с $AUC=0,660\pm0,102$ (95%ДИ: 0,45-0,86), статистически незначимо ($p = 0,233$), чувствительность и специфичность метода составили 83,3% и 54,2% соответственно и не влияло на риск развития НУО (ОШ = 0,94; 95% ДИ: 0,76 – 1,12, $p = 0,511$) (Рисунок 16).

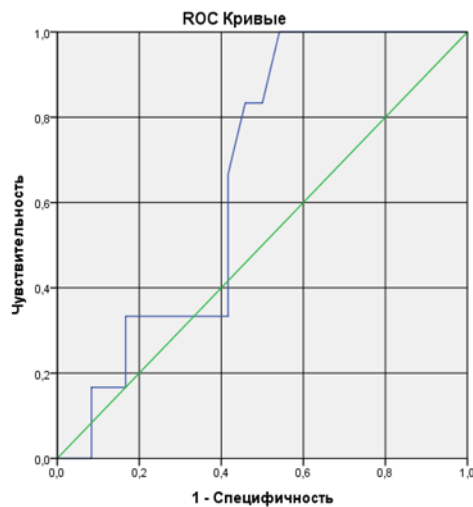


Рисунок 16. Оценка прогностического значения возраста, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПГД без СД в анамнезе (n = 30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, СД – сахарный диабет.

На Рисунке 17 представлена модель прогнозирования наступления НУО в зависимости от уровня мочевого кислоты. Модель при анализе ROC-кривых статистически значима ($p = 0,013$), $AUC= 0,833 \pm 0,094$ (95%ДИ: 0,64 - 1,00), точка

отсечения составила 452,6 мкмоль/л с высокими показателями чувствительности (88,3%) и специфичности (87,5%). Однако, при проведении биномиальной логистической регрессии не выявлено статистической значимости: ОШ 1,04 (95% ДИ: 0,96 – 1,13, $p = 0,268$).

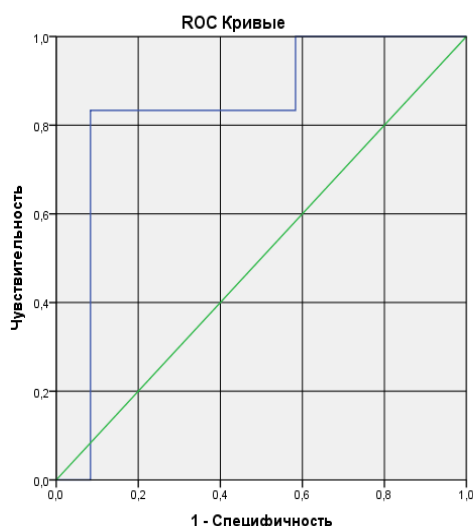


Рисунок 17. ROC – анализ мочевой кислоты для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПГД без СД в анамнезе (n=30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, СД – сахарный диабет.

Данные ROC – анализа для общего холестерина представлены на рисунке 18. Отрезная точка холестерина - $\geq 4,92$ ммоль/л с $AUC = 0,696 \pm 0,138$ (95% ДИ: 0,42-0,96), статистически незначима ($p = 0,146$), чувствительность и специфичность метода составили - 83,3% и 65,2% соответственно. Статистический анализ не выявил значимой связи признака с прогнозированием развития НУО (ОШ = 3,64; 95% ДИ: 0,08 – 147,84, $p = 0,494$).

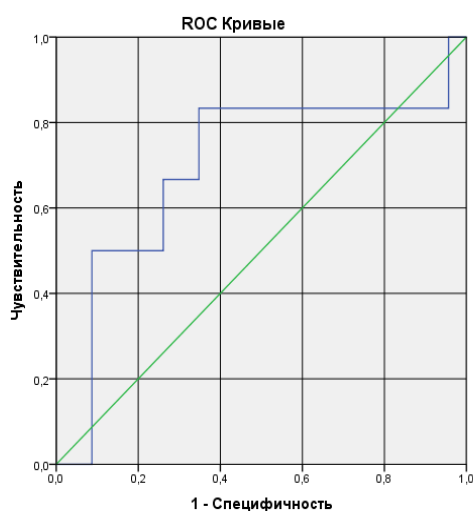


Рисунок 18. Оценка прогностического значения общего холестерина (ROC – анализ), влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПГД без СД в анамнезе (n=30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ПГД – программный гемодиализ, СД – сахарный диабет.

Значение точки cut-off для оценки прогнозирования влияния ИМТ на распространённость НУО составило 25,8 кг/м² и имело следующие характеристики: AUC=0,455 ± 0,127 (95% ДИ: 0,21 – 0,70), p = 0,736, Se – 50,0%, Sp – 50,0%. Значение ИМТ ≥ 25,8 кг/м² не влияло на развитие НУО (ОШ = 1,41; 95% ДИ: 0,05 – 38,35, p = 0,835) (Рисунок 19).

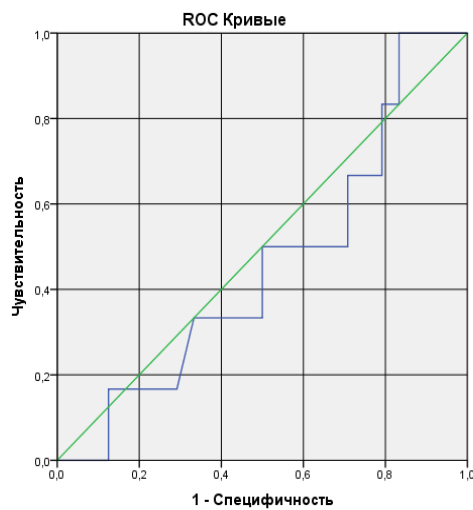


Рисунок 19. ROC-кривая оценки прогностического значения ИМТ, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПГД без СД в анамнезе (n=30)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, СД – сахарный диабет.

Полученное значение стажа диализа ≥ 59 месяцев с $AUC = 0,271 \pm 0,139$ (95% ДИ: 0,00 - 0,54), статистически незначимое ($p = 0,087$), чувствительность и специфичность метода составили 33,0% и 41,7% соответственно и не оказывало достоверное влияние на риск возникновения НУО ($ОШ = 0,97$; 95% ДИ: 0,90 – 1,06, $p = 0,543$). Данные представлены на Рисунке 20.

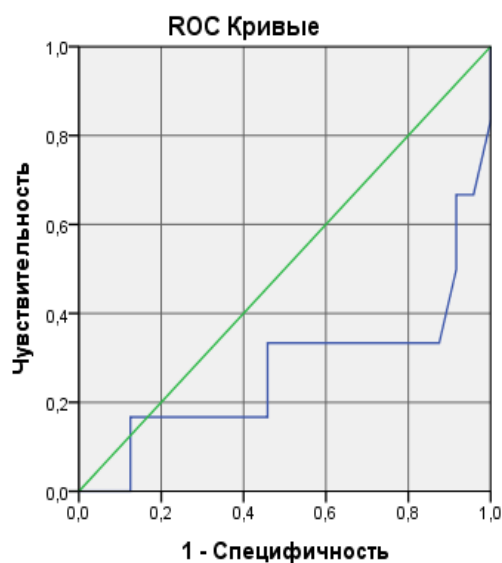


Рисунок 20. ROC-кривая оценки прогностического значения диализного стажа, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ без СД в анамнезе (n=30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Рисунок 21 демонстрирует обобщенные результаты исследования влияния клинико-лабораторных и анамнестических факторов на вероятность возникновения НУО у больных ХБП без СД в анамнезе, получающих лечение методом ПГД.

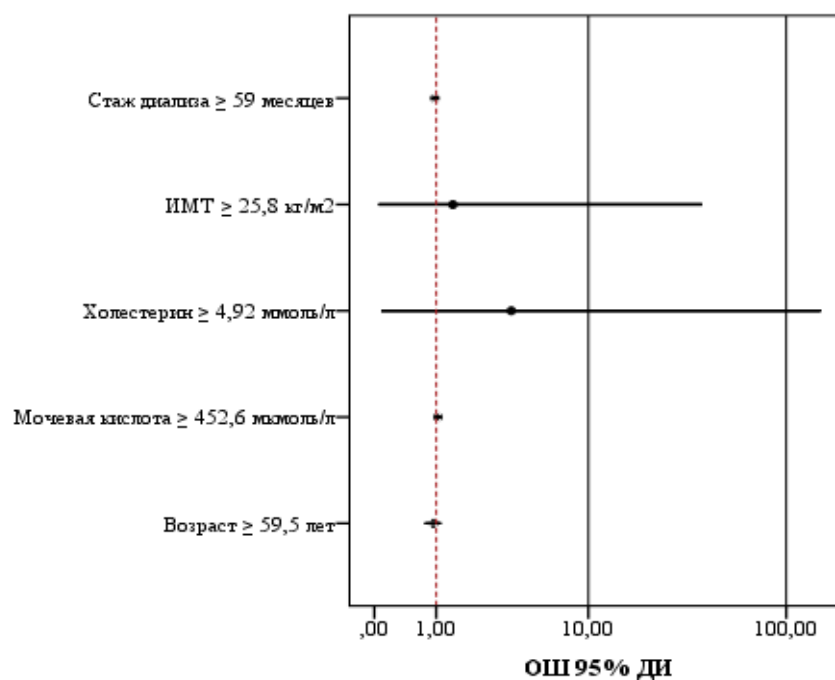


Рисунок 21. Анализ клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПГД без СД в анамнезе (n=30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМТ – индекс массы тела, ПГД – программный гемодиализ, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Результаты ROC-анализа продемонстрировали, что традиционные факторы риска в развитии СД (возраст, ИМТ, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, стаж диализа,) в группе пациентов с ХБП на ЗПТ методом ПГД без СД в анамнезе статистически незначимы.

Оценка факторов риска распространённости НУО в группе пациентов с ХБП на ЗПТ методом ПАПД (n = 30)

ROC-кривая влияния возраста на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПАПД представлена на Рисунке 22 и характеризовалась $AUC = 0,605 \pm 0,108$ (95% ДИ: 0,393 – 0,817), $p = 0,329$. Отобранное значение возраста $\geq 62,5$ лет. имело низкие показатели чувствительности – 64,3% и специфичности – 50,0%, и не влияло на развитие НУО (ОШ = 1,034; 95% ДИ: 0,96 – 1,11, $p = 0,335$).

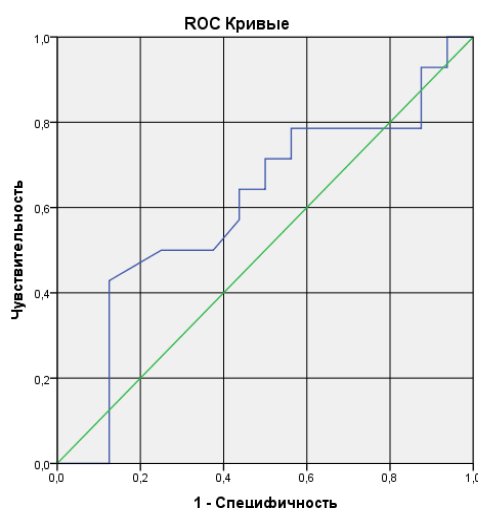


Рисунок 22. Отражение прогностической значимости возраста, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП без СД в анамнезе на ЗПТ ПАПД с помощью ROC – кривых (n = 30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, СД – сахарный диабет.

Значение точки cut-off для оценки прогнозирования влияния ИМТ на распространённость НУО составило 25,9 кг/м² и имело следующие характеристики: $AUC = 0,525 \pm 0,114$ (95% ДИ: 0,31 – 0,74), $p = 0,819$, Se – 57,1%,

Sp – 56,2%. Значение ИМТ $\geq 25,7$ кг/м² не влияло на развитие НУО (ОШ = 0,89; 95% ДИ: 0,65 – 1,23, $p = 0,490$). Данные представлены на Рисунке 23.

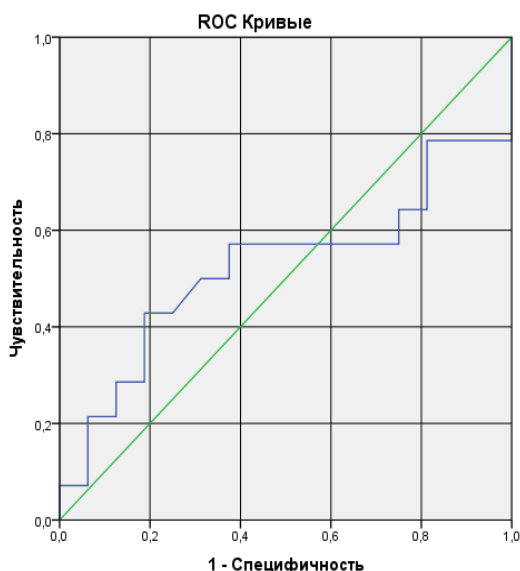


Рисунок 23. Оценка прогностического значения ИМТ, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПАПД без СД в анамнезе ($n = 30$)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, СД – сахарный диабет.

Проведенный ROC-анализ показал, что уровень общего холестерина $\geq 4,25$ ммоль/л ($AUC\ 0,591 \pm 0,109$ (95% ДИ: 0,37 – 0,84), $p = 0,405$) не может рассматриваться как значимый прогностический маркер НУО у пациентов с ХБП без СД в анамнезе на ЗПТ ПАПД, несмотря на показатели чувствительности 76,9% и специфичности 50,0% (ОШ = 1,44; 95% ДИ: 0,55 – 3,74, $p = 0,450$) (Рисунок 24).

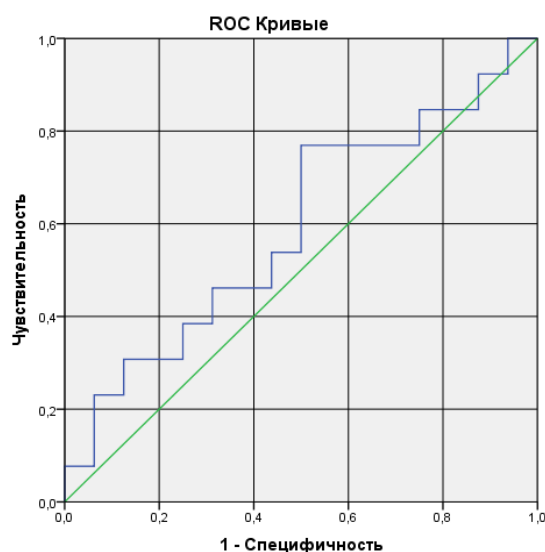


Рисунок 24. Оценка прогностического значения общего холестерина, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПАПД без СД в анамнезе, представленная ROC-кривыми (n = 30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, СД – сахарный диабет.

Модель прогнозирования НУО на основании уровня мочевой кислоты не показала статистической значимости ($p = 0,618$). Площадь под ROC-кривой составила $0,446 \pm 0,110$ (95% ДИ: 0,23 - 0,66) при оптимальной точке разделения 307,7 мкмоль/л, однако показатели чувствительности (57,1%) и специфичности (43,7%) оказались неудовлетворительными. Дополнительный анализ не выявил значимой ассоциации между гиперурикемией (уровень мочевой кислоты $\geq 307,7$ мкмоль/л) и риском НУО (ОШ = 0,99; 95% ДИ: 0,98 - 1,01; $p = 0,524$). ROC – анализ представлен на Рисунке 25.

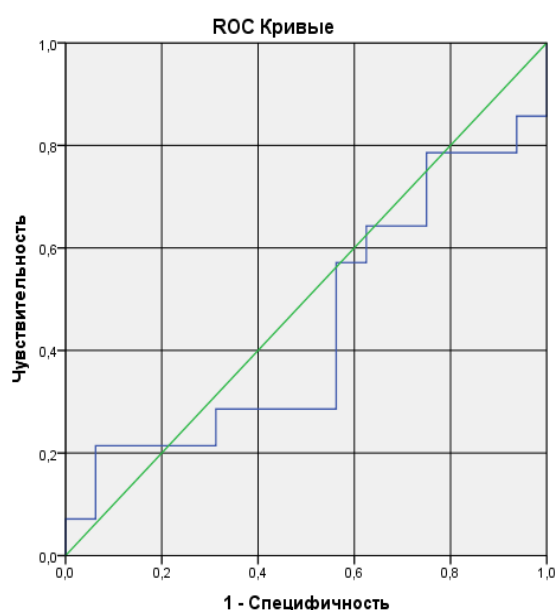


Рисунок 25. ROC – анализ мочевой кислоты для прогноза развития НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПАПД без СД в анамнезе ($n = 30$)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, СД – сахарный диабет.

Полученное значение стажа диализа $\geq 11,5$ месяцев с $AUC = 0,667 \pm 0,104$ (95% ДИ: 0,46 - 0,87), статистически незначимое ($p = 0,119$), чувствительность и специфичность метода составили 64,3% и 56,2% соответственно и не выявлено значимого прогностического влияния на развитие НУО ($ОШ = 1,02$; 95% ДИ: 0,99 - 1,06; $p = 0,105$). Данные представлены на Рисунке 26.

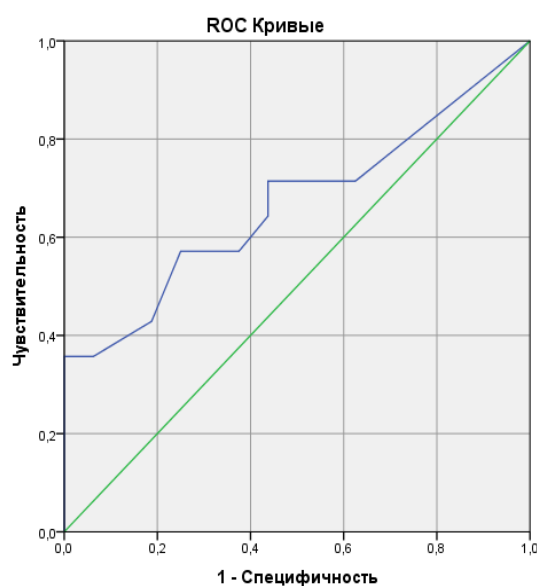


Рисунок 26. ROC-кривая оценки прогностического значения диализного стажа, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ ПАПД без СД в анамнезе (n = 30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, СД – сахарный диабет.

Анализ анамнестических факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХБП на ЗПТ методом ПАПД показал следующие результаты: наличие АГ (ОШ 7,15; 95%ДИ: 0,33 – 153,44, $p = 0,209$), анамнез СД (ОШ 1,04; 95%ДИ 0,02 – 54,23, $p = 0,928$), ожирение (ОШ = 3,41; 95% ДИ: 0,07 – 156,28 $p = 0,528$) статистически незначимы (Рисунок 27).

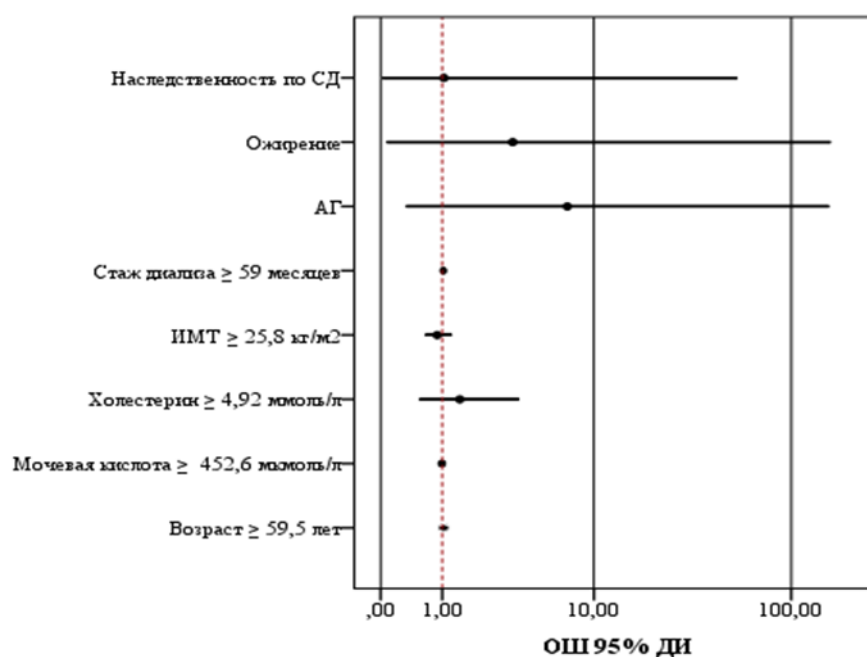


Рисунок 27. Обобщенные результаты клинико-анамнестических и лабораторных маркеров в прогнозировании НУО у пациентов с ХБП, получающих ЗПТ методом ПАПД без СД анамнезе (n = 30)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, СД – сахарный диабет.

Оценка факторов риска распространённости НУО в группе пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (n = 30)

Анализ ROC-кривой (Рисунок 28) не выявил значимого влияния возраста на развитие НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3-5 стадий, не получающих ЗПТ: AUC = $0,537 \pm 0,105$ (95% ДИ 0,33 - 0,74; $p = 0,751$). Пороговое значение возраста $\geq 51,5$ лет продемонстрировало низкую диагностическую ценность (Se = 55,6%, Sp - 47,6%) и отсутствие значимой ассоциации с риском развития НУО у данной когорты пациентов (ОШ = 0,99; 95% ДИ 0,93 - 1,06; $p = 0,857$).

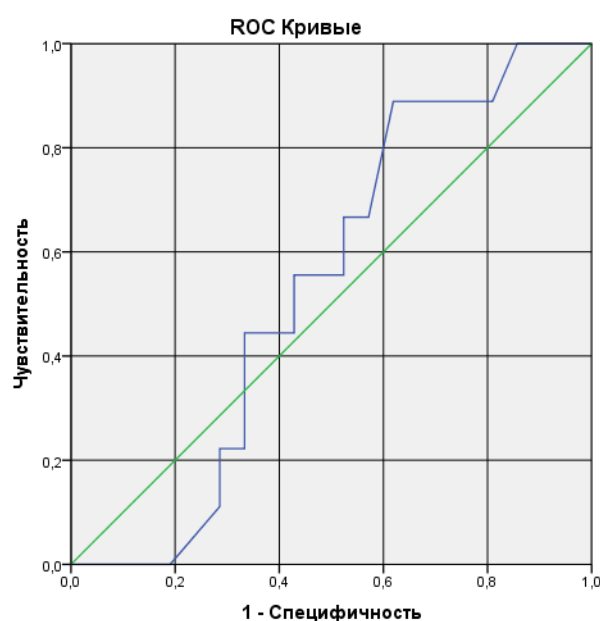


Рисунок 28. ROC-кривая оценки прогностического значения возраста, влияющего на развитие НУО у пациентов с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ без СД в анамнезе ($n = 30$)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Значение точки cut-off для оценки прогнозирования влияния ИМТ на распространённость НУО составило $25,05 \text{ кг/м}^2$ и имело следующие характеристики: $AUC = 0,481 \pm 0,112$ (95% ДИ: $0,26 - 0,70$), $p = 0,874$, $Se - 55,6\%$, $Sp - 47,6\%$. Значение $ИМТ \geq 25,7 \text{ кг/м}^2$ не влияло на развитие НУО ($ОШ = 0,83$; 95% ДИ: $0,55 - 1,28$, $p = 0,411$). Данные представлены на Рисунке 29.

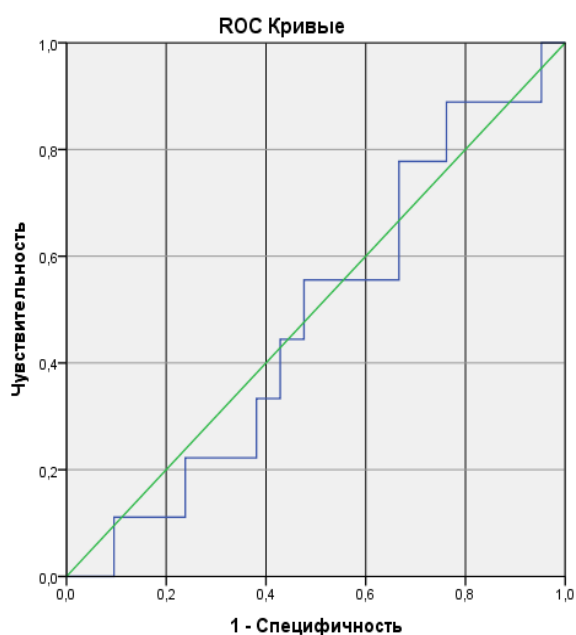


Рисунок 29. ROC-кривая оценки прогностического значения ИМТ, влияющего на развитие НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3- 5 стадий без ЗПТ (n = 30)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

На Рисунке 30 представлены данные, свидетельствующие об отсутствии статистически значимой связи между уровнем общего холестерина $\geq 5,15$ ммоль/л и риском развития НУО ($AUC = 0,509 \pm 0,119$; $p = 0,941$). Низкие показатели диагностической эффективности ($Se = 55,6\%$, $Sp = 42,1\%$) и ОШ 0,97 (95% ДИ 0,65 - 1,43; $p = 0,878$) подтверждают отсутствие прогностической ценности данного показателя.

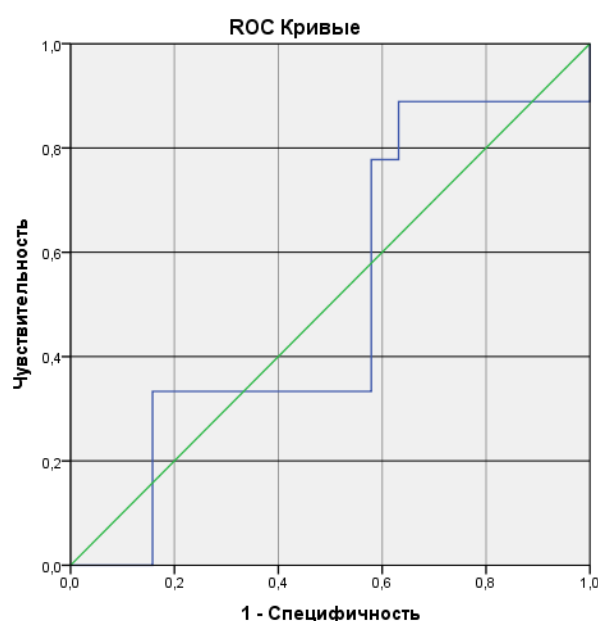


Рисунок 30. ROC-кривая оценки прогностического значения общего холестерина, влияющего на развитие НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3- 5 стадий без ЗПТ (n = 30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

Результаты анализа ROC-кривых свидетельствуют об отсутствии значимой прогностической ценности мочевой кислоты на наступление НУО у исследуемой группы пациентов ($AUC = 0,513 \pm 0,126$; $p = 0,910$). Точка cut-off уровня мочевой кислоты 405,5 мкмоль/л характеризовалась умеренными, но клинически незначимыми показателями диагностической точности (Se - 66,7%, Sp - 61,9%), а ОШ 0,99 (95% ДИ 0,98 - 1,01; $p = 0,563$) при уровне $\geq 405,5$ мкмоль/л подтвердило отсутствие статистически значимой связи (Рисунок 31).

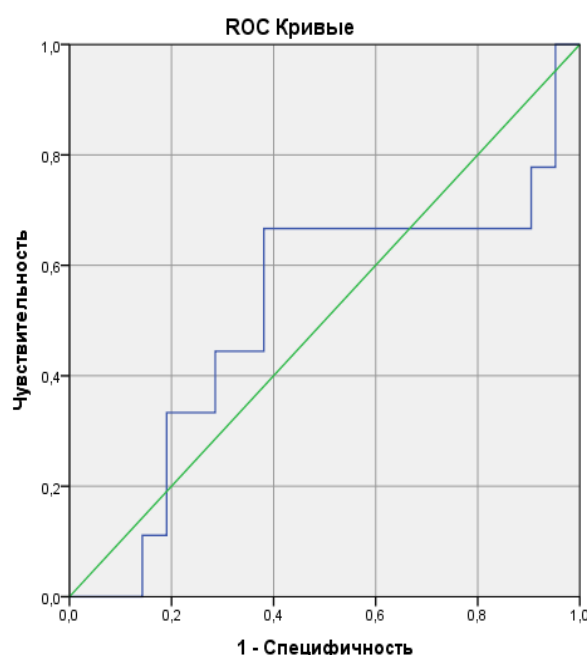


Рисунок 31. ROC – анализ мочевой кислоты для прогноза развития НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (n = 30)

Примечание. НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет.

У пациентов с ХБП 3-5 стадий без СД в анамнезе и не находящихся на ЗПТ исследование анамнестических факторов позволило установить, что избыточная масса тела (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 0,1 – 52,42, $p = 0,602$), семейный анамнез СД (ОШ 4,12; 95% ДИ 0,2 – 64,98, $p = 0,313$) и ожирение (ОШ = 3,41; 95% ДИ: 0,02 – 940,33, $p = 0,571$) не продемонстрировало статически значимой ассоциации с возникновением НУО (Рисунок 32).

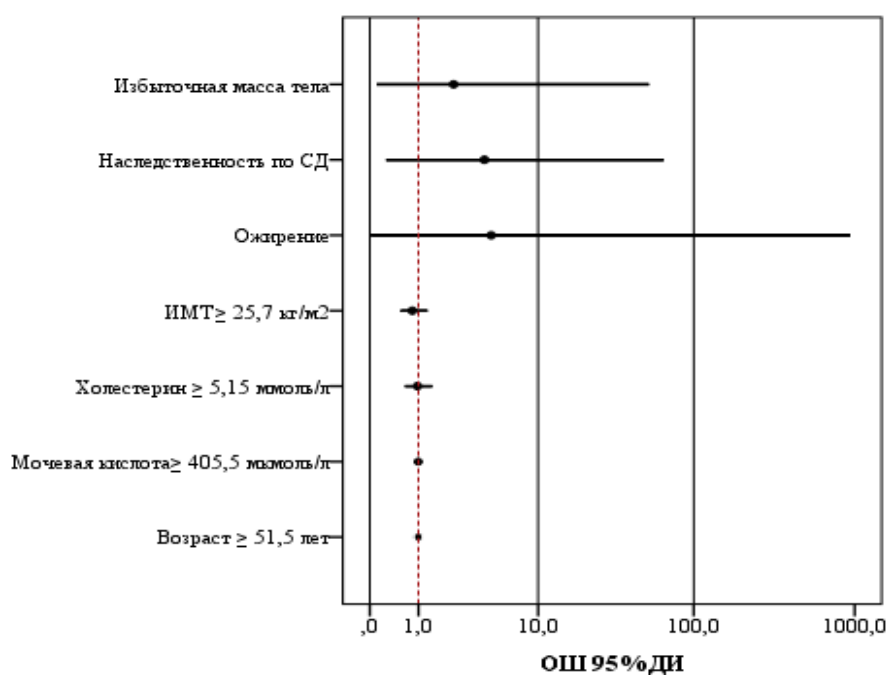


Рисунок 32. Суммарный анализ клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска развития НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (n = 30)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, НУО – нарушение углеводного обмена, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Таким образом, результаты ROC-анализа продемонстрировали, что традиционные факторы риска в развитии СД (ожирение, избыточная масса тела, возраст, АГ, семейный анамнез СД, гиперхолестеринемия и гиперурикемия) в общей группе пациентов с ХБП статистически незначимы, однако их представленность достаточно высока.

Необходимы дальнейшие исследования для выявления значимых факторов риска в развитии НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий для своевременного выявления и предотвращения развития углеводных сдвигов.

РАЗДЕЛ 2. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов с хронической болезнью почек

2.1. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов без сахарного диабета с хронической болезнью почек продвинутой стадии (хроническая болезнь почек 3-5 стадий без заместительной почечной терапии и с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии)

Проведена оценка ВГ у пациентов с ХБП продвинутой стадии без СД в анамнезе (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ) методом дисперсионного анализа повторных изменений по Friedman. Выявлено, что показатели гликемии при изучении ВГ внутри групп достоверно изменяются независимо от вида ЗПТ, наличия ХБП продвинутой стадии, дня диализа.

В ходе процедуры ПАПД отмечается повышение медианы глюкозы в течение дня, с 1-ого по 3-ий обмены (с 5,7 [5,4; 6,0] ммоль/л до 7,0 [6,3; 7,4] ммоль/л), с пиком в начале 3-го обмена (при попарном сравнении Дурбин-Коновер выявлена статистическая значимость ($p < 0,001$)). Через 2 часа после начала 3 обмена, в сравнении с предыдущими значениями, начинается снижение медианы глюкозы крови до 6,1 [5,6; 6,8] ммоль/л через 2 часа после начала 4 обмена. Выявлены критические точки: перед третьим обменом (гипергликемия $\geq 11,1$ ммоль/л зафиксирована у 1,7% пациентов), максимальное значение гликемии составило 11,5 ммоль/л, минимальное значение гликемии - 4,4 ммоль/л (Рисунок 32). ВГ по Friedman статистически достоверна ($p \text{ Friedman} < 0,001$).

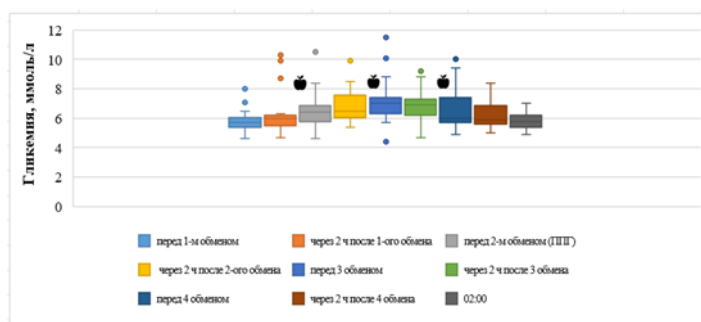


Рисунок 32. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД на ПАПД (n = 30), p Friedman <0,001

Примечание. 🍏 - приём пищи, ППГ – постпрандиальная гликемия, СД – сахарный диабет, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

В группе пациентов с ХБП на ЗПТ методом ПГД также выявлена статистически значимая ВГ в диализный день: p Friedman = 0,001 (Рисунок 33).

Во время процедуры ПГД выявлено постепенное снижение медианы гликемии, с пиком после 2-го часа ПГД, критической точкой являлся 4-ый час от начала процедуры ПГД, при этом 1,7% пациентов имели гипогликемию (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л), а максимальное значение гликемии составило 9,2 ммоль/л, минимальное - 2,8 ммоль/л (Рисунок 33). ВГ по Friedman статистически достоверна (p Friedman = 0,001).

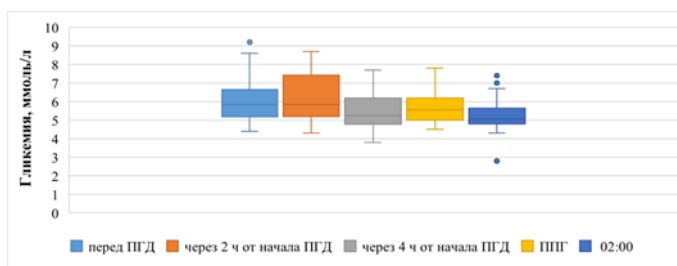


Рисунок 33. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД на ПГД в диализный день (n=30), p Friedman=0,001

Примечание. ППГ – постпрандиальная гликемия; СД – сахарный диабет, ПГД – программный гемодиализ.

У пациентов на ПГД в недиализный день зафиксированы максимальные значения медианы глюкозы в двух точках: ППГ (5,3 [4,8; 5,6] ммоль/л) и в ночные часы (5,3 [4,8; 6,1] ммоль/л). Максимальное значение гликемии составило 8,6 ммоль/л, минимальное значение — 3,6 ммоль/л (Рисунок 34). ВГ по Friedman была статистически достоверна (p Friedman $<0,001$).

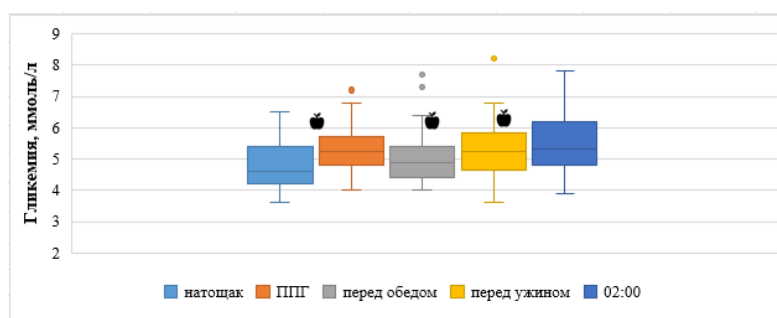


Рисунок 34. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД на ПГД в недиализный день ($n = 30$), p Friedman $<0,001$

Примечание. 🍏 - приём пищи, ППГ – постпрандиальная гликемия, СД – сахарный диабет, ПГД – программный гемодиализ.

Больные с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ) характеризуются повышенным уровнем гликемии в течение дня, с максимальным значением медианы глюкозы — 6,9 [5,9; 7,9] ммоль/л перед ужином, максимальное значение гликемии составило 10,2 ммоль/л, минимальное — 3,9 ммоль/л (Рисунок 35). ВГ по Friedman статистически достоверна (p Friedman $<0,001$).

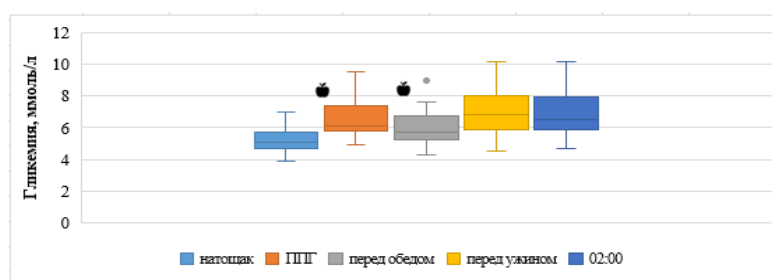


Рисунок 35. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ) (n=30), p Friedman <0,001

Примечание. 🍏 - приём пищи, СД – сахарный диабет, ХБП - хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Таким образом, у пациентов без СД в анамнезе с ХБП продвинутых стадий (ХБП на ЗПТ и ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ)) выявлена статистически значимая достоверная динамика изменений гликемии независимо от вида ЗПТ, наличия ХБП продвинутых стадий, дня диализа.

При проведении оценки индексов ВГ между группами у пациентов без СД в анамнезе с ХБП на ЗПТ выявлены более высокие показатели индекса LI ($2,2 \pm 0,9$ vs $0,4 \pm 0,3$, p <0,001) в сравнении с группой с ХБП 3-5 без ЗПТ. Данный показатель свидетельствует о склонности пациентов на ЗПТ к лабильности гликемии и риску развития гипогликемий. Среднюю амплитуду колебаний гликемии оценивали с помощью индекса MAGE. Так, значения данного индекса у больных с ХБП продвинутых стадий (ХБП на ЗПТ и ХБП 3-5 стадий без ЗПТ) вдвое превышали референсные значения, однако различия между группами больных оказались статистически незначимы (p = 0,247): $2,0 \pm 0,5$ в группе пациентов с ХБП на ЗПТ и $2,4 \pm 0,8$ у пациентов с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ. Не выявлено статистически достоверной разницы по среднему значению CV при сравнительном исследовании между группами пациентов с ХБП продвинутых стадий: $14,9 \pm 6,7$ vs $17,7 \pm 8,4$, p = 0,140. Отметим, что среди пациентов с ХБП без СД на ЗПТ доля лиц с CV $\geq 19\%$ была ниже (25%, n = 15), чем в группе больных ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (36,7%, n = 11), но эти различия статистически не значимы (p = 0,250). Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Оценка индексов ВГ у пациентов без СД в анамнезе с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ)

Показатель	Референсные значения индекса	Общая группа (n=90)	Группа с ХБП на ЗПТ (n=60)	Группа с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ (n=30)	p M-W для групп с ХБП на ЗПТ и ХБП 3-5 без ЗПТ
MEAN, ммоль/л	3,9-7,8	6,2±0,5	6,1±0,5	6,3±0,7	0,559
CV, %	19,6 [11,9; 23,8]	15,9±7,3	14,9±6,7	17,7±8,4	0,140
SD, ммоль/л	1,5±0,7	1,1±0,2	1,0±0,2	1,2±0,3	0,391
MAGE, ммоль/л	1,4±0,7	2,1±0,6	2,0±0,5	2,4±0,8	0,247
LI	0,4±2,2	1,7±1,1	2,2±0,9	0,4±0,3	<0,001
LBGI, ус. ед.	0,0-6,9	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,5; 1,1]	1,0 [0,7; 1,0]	0,823
HBGI, ус. ед.	0,0-7,7	1,3 [0,7; 1,8]	1,2 [0,7; 1,4]	1,6 [1,5; 2,3]	0,219
J-index, (ммоль/л) 2	10-20- идеальный гликемический контроль	17,7 [13,8;20,3]	17,7 [13,8;19,]	18,9 [16,9;22,7]	0,559
M-value	4,7±3,8	1,1 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,1]	1,1 [1,0;1,2]	0,500

Примечание. Значения представлены в виде медианы [25;75] или среднее±SD. ВГ – вариабельность гликемии, ХБП- хроническая болезнь почек, СД –сахарный диабет, ЗПТ-заместительная почечная терапия, MEAN - среднее значение гликемии, SD - стандартное отклонение, MAGE - средняя амплитуда колебаний гликемии, LI - индекс лабильности, LBGI - индекс риска гипогликемии, HBGI - индекс риска гипергликемии, J-index - качество контроля гликемии, M-value - M-значение.

При сравнительном исследовании групп ПГД и ПАПД без СД в анамнезе зафиксировано, что у пациентов на ПГД получена статистическая значимость по трём индексам ВГ: меньше показатель MEAN (5,73±0,41 vs 6,44±0,47, p=0,012),

выше LBGI ($1,66 \pm 0,67$ vs $0,67 \pm 0,17$, $p < 0,001$) и M-value ($1,81 \pm 1,16$ vs $0,74 \pm 0,24$, $p = 0,012$), что свидетельствует о склонности группы пациентов с ХБП на ПГД без СД в анамнезе к развитию гипогликемии (Таблица 6).

Таблица 6. Оценка индексов ВГ у пациентов без СД в анамнезе с ХБП на ЗПТ

Показатель	Референсные значения индекса	Группа с ХБП на ПГД (n=30)	Группа с ХБП на ПАПД (n=30)	p M-W (для групп ПГД и ПАПД)
MEAN, ммоль/л	3,9-7,8	$5,7 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,4$	0,012
CV, %	19,6 [11,9; 23,8]	$15,9 \pm 7,1$	$14,0 \pm 6,2$	0,260
SD, ммоль/л	$1,5 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	0,606
MAGE, ммоль/л	$1,4 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,6$	0,230
LI	$0,4 \pm 2,2$	$2,2 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,9$	0,898
LBGI, ус. ед	$3,1 \pm 1,9$	$1,6 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,1$	$< 0,001$
HBGI, ус.ед	$0,2 \pm 3,8$	$0,9 \pm 0,4$	$1,5 \pm 1,0$	0,438
J-index, (ммоль/л) 2	10-20-идеальный гликемический контроль	$14,9 \pm 2,6$	$18,6 \pm 3,4$	0,060
M-value	$4,7 \pm 3,8$	$1,8 \pm 1,1$	$0,7 \pm 0,2$	0,012

Примечание. Значения представлены как среднее $\pm$ SD. ВГ – вариабельность гликемии, ХБП- хроническая болезнь почек, СД –сахарный диабет, ЗПТ- заместительная почечная терапия, MEAN - среднее значение гликемии, CV – коэффициент вариации, SD - стандартное отклонение, MAGE - средняя амплитуда колебаний гликемии, LI - индекс лабильности, LBGI - индекс риска гипогликемии, HBGI - индекс риска гипергликемии, J-index - качество контроля гликемии, M-value - M-значение.

Таким образом, пациенты с ХБП как на ЗПТ (без СД в анамнезе), так и без таковой, имеют высокую статистически значимую ВГ по Friedman. За период ПГД зафиксирован самый низкий уровень гликемии на четвёртый час от начала процедуры ПГД (1,7% пациентов имели гликемию $\leq 3,9$ ммоль/л), за период ПАПД

гипогликемии не регистрировалось, но выявлен пик гипергликемии перед третьим обменом (1,7% пациентов имели гликемию $\geq 11,1$ ммоль/л). При оценке индексов ВГ зафиксирована склонность к гипогликемиям у пациентов на ЗПТ, получающих ПГД.

2.2. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих заместительную почечную терапию диализом

Проведена оценка ВГ у пациентов с СД 1 типа или СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих ЗПТ.

В ходе проведенного исследования выявлено, что целевого значения TIR $>70\%$ в группе пациентов с СД 1 или 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих ЗПТ методами ПГД и ПАПД ($n=38$) достигли всего 26,3% пациентов ($n = 10$). По медиане TBR 1-го уровня достигнуты целевые значения по верхней границы нормы. Отметим, что недостижение TIR обусловлено преобладанием как гипер-, так и гипогликемических состояний, о чём свидетельствуют высокие показатели общего TAR (27,5%), TAR 1-го уровня (20,4%), TAR 2-го уровня (6,5%), общего TBR (5,5%), TBR 2-го уровня (5,0%). Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Характеристика количественных показателей в группе пациентов с СД на ЗПТ

Показатель	Референсные значения индекса	Группа с СД на ЗПТ, $n=38$
TIR, %	$>70\%$	$56,8\% \pm 21,5\%$
TAR, %	$<25\%$	$27,5\% [9,5; 53,8]$
TBR, %	$<5\%$	$5,5\% [2,0; 17,8]$
TAR, % 1 уровня	$<25\%$	$20,4\% \pm 13,6\%$

TAR, % 2 уровня	<5%	6,5% [0,2; 18,8]
TBR, % 1 уровня	<4%	4,0% [1,0; 8,5]
TBR, % 2 уровня	<1%	2,0% [0,0; 6,0]
Средняя глюкоза, ммоль/л	-	8,5 ± 2,4
Гипогликемические эпизоды, раз	-	6,0 [5,3; 6,5]
Продолжительность гипогликемий, минуты		145 [82; 185]

Примечание. Значения представлены в виде медианы [25;75] или среднее±SD. СД – сахарный диабет, ЗПТ- заместительная почечная терапия, TIR – время в целевом диапазоне, TBR – время ниже целевого диапазона, TAR – время выше целевого диапазона.

У пациентов с СД 1 или 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, находящихся на ЗПТ (n=38), среднее значение CV составило 38,3%±9,4%, при этом целевой CV <36% имели 31,6% пациентов (n=12), что свидетельствует о высокой ВГ у большинства больных на ЗПТ. В исследуемой группе (n=38) зафиксировано превышение установленных референсных диапазонов всех индексов ВГ, данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Индексы ВГ в группе пациентов с СД на ЗПТ (n=38) и подгруппах ЗПТ

Показатель	Референсные значения индекса	Общая группа (n=38)	Группа с ХБП на ПГД (n=22)	Группа с ХБП на ПАПД (n=16)	p M-W (для групп ПАПД и ПГД)
SD, ммоль/л	0-2,8	3,3±1,3	3,7±1,1	2,9±1,3	0,089
CV, %	<36%	38,3±9,4	40,3±9,6	35,6±8,9	0,108
MAGE, ммоль/л	1,4±0,7 0,0-2,8	5,8±2,5	6,5±2,1	4,9±2,7	0,084

	(у больных с СД>5)				
LI	0,4±2,2	3,2 [1,0; 5,1]	4,0 [2,5; 5,3]	1,3 [0,7; 2,9]	0,036
LBGI	3,1±1,9 (0,0-6,9 – у больных с СД)	7,3±5,4	9,3±5,3	4,5±4,3	0,006
HBGI	0,2±3,8 (0,0-7,7 –у больных с СД)	10,5±6,7	11,4±6,7	9,2±6,6	0,455
J-index, (ммоль/л) 2	10-20- идеальный гликемический контроль 20<J≤30- хороший гликемический контроль 30<J≤40- плохой гликемический контроль J>40-очень плохой гликемический контроль	50,8±27,2	52,5±27,0	48,4±27,3	0,630
CONGA, ммоль/л	1,1±0,4 (3,6-5,5-у больных с СД)	6,0±1,8	5,7±1,6	6,5±1,9	0,271
M-value	4,7±3,8	18,9±11,6	21,7±11,9	14,8±10,6	0,133

Примечание. Референсные значения индекса представлены как среднее±SD у лиц без сахарного диабета, ВГ -вариабельность гликемии, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, CV – коэффициент вариации, MAGE - средняя амплитуда колебаний гликемии, CONGA - непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии, LBGI- индекс риска гипогликемии, HBGI

– индекс риска гипергликемии, LI -индекс лабильности, M-value-M-значение, J-индекс.

При сравнительном исследовании групп пациентов с ХБП на ЗПТ ПГД и ПАПД с СД в анамнезе по индексам ВГ выявлена статистически значимые различия по двум показателям: LI и LBGI с преобладанием в группе ПГД: LI (4,0 [2,5; 5,3] vs 1,3 [0,7; 2,9], $p=0,036$) и LBGI ($9,3\pm 5,3$ vs $4,5\pm 4,3$, $p=0,006$). Характеристика исследуемых пациентов представлена в Таблице 8.

Также в ходе проведенного сравнительного исследования выявлено, что среднее значение CV на ПГД было несколько выше, чем на ПАПД ($40,3\%\pm 9,61\%$ vs $35,6\%\pm 8,91\%$, $p=0,108$), а также не получено статистически значимой разницы между группами по количеству пациентов, имеющих $CV<36\%$: ПГД ($n=6$ (27,3%)) vs ПАПД ($n=6$ (37,5%)), $p=0,503$. Группы статистически не различались по значениям TIR ($p=0,723$), TAR ($p=0,976$) и TBR ($p=0,236$). Не выявлено достоверных различий ($p=0,556$) по проценту пациентов, достигших целевого значения TIR: в группе ПГД -22,7% ($n=5$) vs в группе ПАПД -31,3% ($n=5$). У пациентов на ПГД частота гипогликемических явлений ($<3,0$ ммоль/л) выше в два раза ($p=0,086$), чем в группе ПАПД, и медиана длительности гипогликемий в минутах больше, чем в группе ПАПД (155 [98-211] vs 132 [80,5-169]), также без статистически значимых различий ($p=0,326$). Медиана количества гипогликемических событий $<3,0$ ммоль/л выше в группе ПГД – 7,5 [1,25, 11,0] раза vs ПАПД – 2,0 [0,0, 5,0] раза, $p=0,102$. Характеристика исследуемых групп представлена в Таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Характеристика количественных показателей в группах ПГД и ПАПД

Показатель	Референсные значения индекса	Группа с ХБП на ПГД n=22	Группа с ХБП на ПАПД n=16	p
Количество дней измерений	-	14,0 [13,0; 14,0]	14,0 [14,0; 14,0]	0,423
Возраст, годы	-	47,7±15,3	45,1±11,2	0,690
Датчик в активном состоянии, %	>70%	92,0 [67,0; 98,0]	91,0 [77,8; 98,0]	0,853
Диализный стаж, месяцы	-	16,0 [8,2; 48,0]	2,50 [2,0; 6,2]	0,054
Средняя глюкоза, ммоль/л	-	8,53±2,45	8,67±2,50	0,818
TAR, %	< 25%	32,1±26,5	31,5±24,4	0,976
TAR, % 1 уровня	< 25%	19,9±12,6	21,1±15,3	0,859
TAR, % 2 уровня	< 5%	8,5 [4,7; 30,5]	5,0 [0,0; 19,0]	0,743
TIR, %	>70%	55,3±22,9	58,3±20,0	0,723
TBR, %	< 5%	6,5 [4,0; 17,8]	4,0 [1,0; 13,0]	0,236
TBR % 1 уровня	< 4%	4,0 [2,0; 8,5]	3,0 [1,0; 9,0]	0,511
TBR % 2 уровня	<1 %	2,5 [1,0; 9,7]	1,0 [0,0; 5,0]	0,093
Гипогликемические явления, разы	<3,9 ммоль/л	12,7 [4; 19]	7,31 [1,7; 12,0]	0,121
Гипогликемические явления, разы	<3,0 ммоль/л	7,5 [1,2; 11,0]	2,0 [0,0; 5,0]	0,102
Средняя длительность гипогликемий, мин	-	155 [98; 211]	132 [80,5; 169]	0,326

Примечание. Значения представлены в виде медианы [25;75] или среднее±SD.

ПГД - программный гемодиализ, ПАПД - постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, TAR- время выше целевого диапазона, TIR – время в целевом диапазоне, TBR – время ниже целевого диапазона.

В общей группе (n=38) гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л выявлена у 89,5% (n=34): ПГД - 55,3% vs ПАПД - 34,2% (p=0,159), при этом у 27 (79,4%) из 34 человек зафиксирована гликемия $\leq 3,0$ ммоль/л: ПГД - 47,4% vs ПАПД - 23,7%, p=0,086. В группе ПГД в диализные дни медиана среднего значения гликемии ниже, чем в недиализные дни (7,5 [6,5; 9,2] ммоль/л) vs (8,9 [6,8; 10,3] ммоль/л, p=0,012), установлена тенденция к большему количеству гипогликемических событий ($\leq 3,9$ ммоль/л) в диализные дни (4,5 [1,3; 9,8] раза vs 4,0 [2,0; 8,7]), p=0,850 (Таблица 10).

Таблица 10. Характеристика качественных показателей в группах ПГД и ПАПД

Показатель, n/%	Группа с ХБП на ПГД n=22	Группа с ХБП на ПАПД n=16	p χ^2
Мужчины	6/27,3	7/43,8	0,290
Женщины	16/72,7	9/56,3	0,290
Достижение целевых значений TAR	11/28,9	7/18,4	0,703
Достижение целевых значений TIR	5/22,7	5/31,3	0,556
Достижение целевых значений TBR	8/21,1	9/23,7	0,224
Достижение целевого значения CV	6/27,3	6/37,5	0,503
Количество пациентов с гликемией <3.9 ммоль/л	21/55,3	13/34,2	0,159
Количество пациентов с гликемией <3.0 ммоль/л	18/47,4	9/23,7	0,086
Количество пациентов с гликемией > 10.1 ммоль/л	20/52,6	15/39,5	0,748
Количество пациентов с гликемией >13.9 ммоль/л	17/44,7	11/28,9	0,556

Примечание. ПГД - программный гемодиализ, ПАПД - постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, TAR- время выше целевого диапазона, TIR

– время в целевом диапазоне, TBR – время ниже целевого диапазона, CV – вариабельность гликемии.

Выявлена значимая внутригрупповая динамика медианы глюкозы как в группе ПГД в диализные дни (p Friedman $<0,001$), так и в группе ПАПД (p Friedman $<0,001$). Данные представлены на Рисунках 36 и 37.

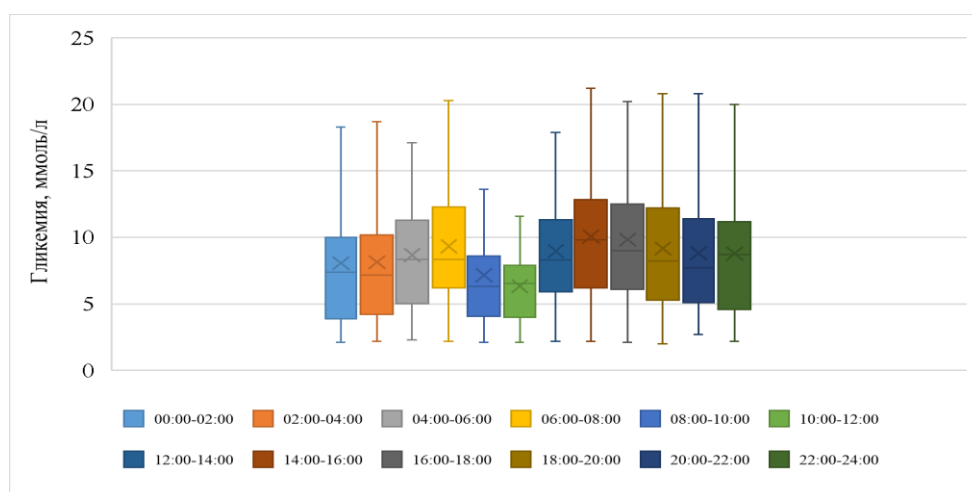


Рисунок 36. Вариабельность глюкозы у пациентов с СД на ПГД в диализный день ($n=22$), p Friedman $<0,001$

Примечание. СД – сахарный диабет, ПГД – программный гемодиализ.

Во время процедуры ПГД (Рисунок 36) отмечаются две критические точки: 1-ая зафиксирована ко 2 часу от начала процедуры с пиковым снижением медианы глюкозы с 8,3 [6,2; 12,2] ммоль/л до 6,3 [4,1; 8,6] ммоль/л (08:00-10:00), а 2 -ая критическая точка – к 4 часу от начала ПГД (медиана гликемии - 6,55 [4,0; 7,9] ммоль/л, с 10:00-12:00). Так, в 1-ой критической точке (2 час от начала ПГД) гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л выявлена у 40,9% ($n = 9$), при этом из них 31,8% ($n = 7$) имели гликемию $\leq 3,0$ ммоль/л. Во второй критической точке (4 час от начала ПГД) у 45,4% пациентов ($n=10$) регистрировалась гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л, из них 31,8% ($n=7$) имели гликемию $< 3,0$ ммоль/л. Рикошетное повышение медианы глюкозы фиксируется через 2 часа после окончания ПГД (8,3 [5,9; 11,3] ммоль/л, с 14:00-

16:00). Максимальное значение медианы гликемии - Δ медианы гликемии составила 3,5 ммоль/л.

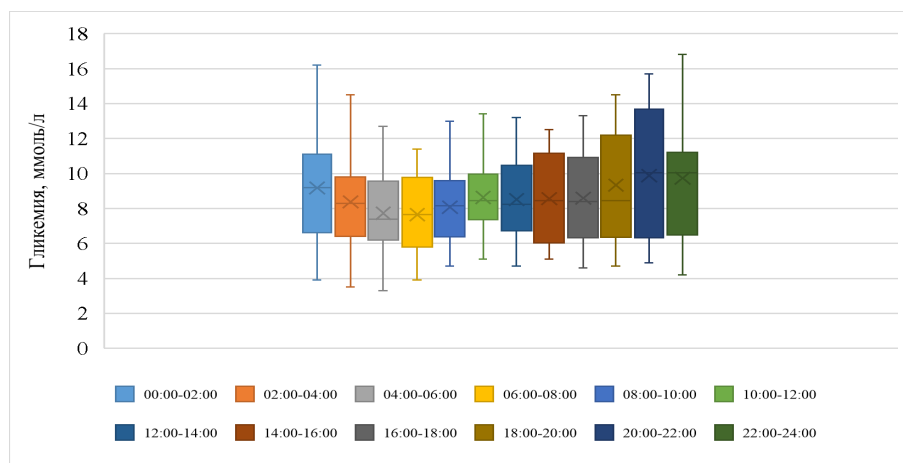


Рисунок 37. Вариабельность глюкозы у пациентов с СД на ПАПД (n=16),
p Friedman <0,001

Примечание. СД -сахарный диабет, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

В группе ПАПД (Рисунок 37) вариабельность медианы гликемии однородная, без критических точек и резких пиков гипер- и гипогликемий. Самое низкое значение медианы гликемии (7,4 [6,4; 9,5] ммоль/л, 04:00-06:00) выявлено в ночные часы, а самое высокое значение медианы гликемии (10,1 [6,5; 13,0] ммоль/л) – в конце диализного дня (20:00 - 22:00), Δ медианы гликемии составила 2,7 ммоль/л.

В группе ПГД в недиализный день отмечается пик гипергликемии (медиана глюкозы 8,8 ммоль/л), с максимальным снижением до 6,9 ммоль/л, без статистически значимой разницы (p Friedman = 0,348), Δ медианы гликемии - 1,9 ммоль/л. Данные представлены на Рисунке 38.

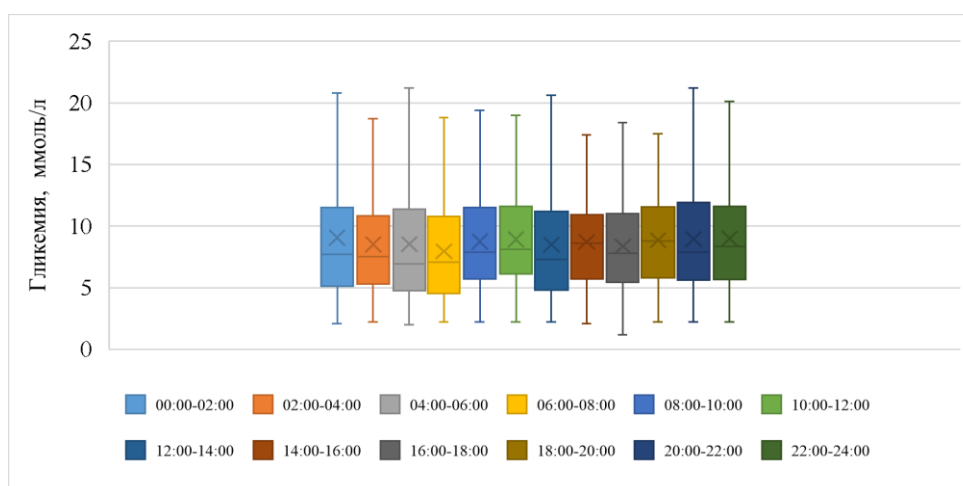


Рисунок 38. Вариабельность глюкозы у пациентов с СД на ПГД в недиализный день (n=22), p Friedman = 0,348

Примечание. СД – сахарный диабет, ПГД - программный гемодиализ.

При сравнительной оценке в первые три дня ПГД в сравнении с тремя последними днями ПГД регистрировались статистически значимые ($p=0,047$) более высокие показатели медианы глюкозы (7,8 ммоль/л vs 7,4 ммоль/л). В группе ПАПД также регистрировались статистически значимые ($p=0,022$) более высокие значения медианы глюкозы (8,5 ммоль/л vs 8,0 ммоль/л) в первые три дня мониторингирования гликемии. Данный факт может объясняться возможностью лучшего контроля гликемии на фоне использования ФМГ.

Таким образом, больные с СД на ЗПТ имеют высокую ВГ, низкий процент достижения TIR за счёт высокого риска гипо- и гипергликемических состояний у пациентов на ПГД. Критической точкой снижения гликемии является глюкоза через 4 ч после начала сеанса ПГД, что необходимо учитывать в реальной клинической практике. Пациенты на ПАПД имеют меньший риск гипогликемии. Установка ФМГ позволяет улучшать показатели контроля гликемии у больных с СД на ЗПТ.

РАЗДЕЛ 3. Клинический пример пациента с сахарным диабетом на заместительной почечной терапии по данным флэш-мониторирования гликемии с оценкой вариабельности гликемии

3.1. Пациент на программном гемодиализе

Пациентка Л., 50 лет поступила в отделение эндокринологии в июле 2024 года с жалобами на нестабильные показатели гликемии (ВГ от 2,4 ммоль/л до 20,0 ммоль/л), эпизоды гипогликемии во время сеансов гемодиализа, общую слабость, усталость, повышение цифр АД до 200/100 мм.рт.ст.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает СД 1 типа в течение 39 лет, на данный момент получает инсулинотерапию в базис-болюсном режиме: инсулин Гларгин 100 10 ЕД вечером п/к, инсулин Глулизин в зависимости от ХЕ, в среднем по 8 ЕД перед каждым приёмом пищи п/к. С системой подсчёта ХЕ пациентка ознакомлена. Контроль гликемии осуществляется с помощью системы ФМГ (Freestyle Libre), установленные целевые значения гликемии: 3,9 – 10,0 ммоль/л.

С августа 2022 года вследствие диабетической нефропатии развилась терминальная хроническая почечная недостаточность, начата ЗПТ ПГД. На сегодня сеансы диализа осуществляются три раза в неделю, суммарно длительностью 12,75 часов. Сосудистый доступ осуществляется через артериовенозную фистулу.

Основной диагноз: СД 1 типа. Целевой уровень HbA1c < 7,5%. Время нахождения в целевом диапазоне $\geq 70\%$. Диабетическая микроангиопатия: диабетическая нефропатия, ХБП 5 стадии. Диабетическая полинейропатия. Программный гемодиализ с августа 2022 года. Вторичная почечная артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий сердечно-сосудистый риск. Анемия лёгкой степени. Минерально-костные нарушения. Вторичный гиперпаратиреоз.

В анализах при поступлении выявлена анемия легкой степени (гемоглобин – 103 г/л, гематокрит – 33,1%), повышение концентрации мочевины – 15,5 ммоль/л, креатинина – 588 мкмоль/л, ПТГ – 105 пг/мл. Уровень HbA1c составил 9,1%.

По данным ФМГ за 14 дней до госпитализации время нахождения в целевом диапазоне составляло 58%, время ниже целевого диапазона < 3,9 ммоль/л (Уровень 1) – 8%, а время выше целевого диапазона >13,9 ммоль/л (Уровень 2) – 8%. Также была выявлена высокая ВГ по данным CV – 49,2%. Пациентка, согласно последнему, 11-ому выпуску «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», не достигала целевых показателей времени в диапазонах для пациентов с СД 1 типа (взрослые, небеременные, с факторами риска) в связи с диализной гипогликемией, сопровождающейся рикошетной постдиализной гипергликемией. Исходный амбулаторный профиль глюкозы пациентки за последние 14 дней до момента госпитализации в стационар представлен на рисунке 39.

Отчет AGP

22 июля 2024 - 4 августа 2024 (14 Дней)

LibreView

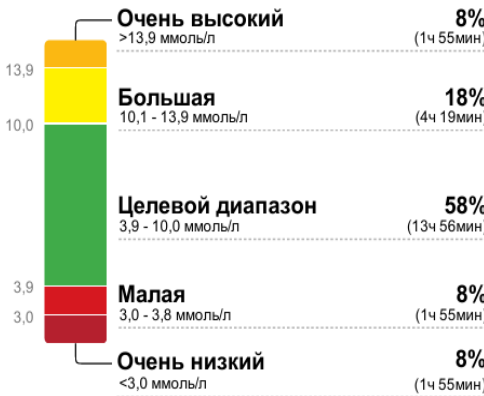
СТАТИСТИКА ПО УРОВНЯМ ГЛЮКОЗЫ И ЦЕЛЕВЫЕ ДИАПАЗОНЫ

22 июля 2024 - 4 августа 2024 14 Дней
Время датчика в активном состоянии: 100%

Диапазоны и целевые значения для		диабета 1-го типа или 2-го типа
Диапазоны содержания глюкозы	Целевые диапазоны % показаний (время/день)	
Целевой диапазон 3,9-10,0 ммоль/л	Более 70% (16ч 48мин)	
Ниже 3,9 ммоль/л	Менее 4% (58мин)	
Ниже 3,0 ммоль/л	Менее 1% (14мин)	
Выше 10,0 ммоль/л	Менее 25% (6ч)	
Выше 13,9 ммоль/л	Менее 5% (1ч 12мин)	
Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне (3,9-10,0 ммоль/л) является клинически полезным.		

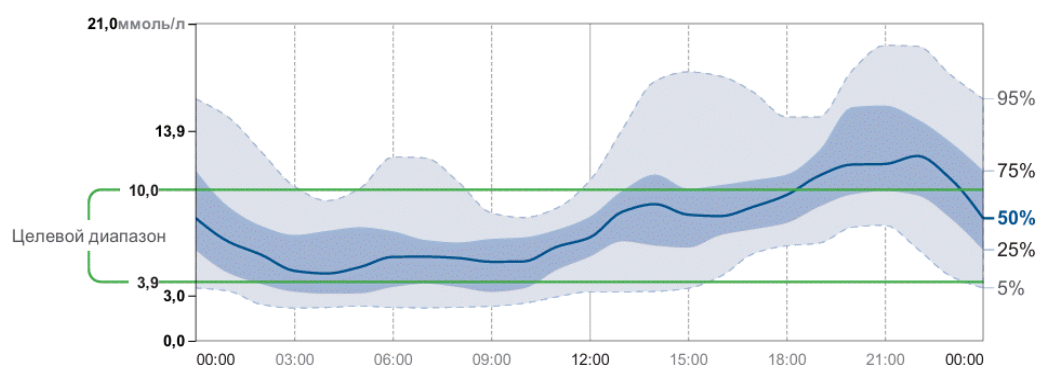
Глюкоза средн. 8,0 ммоль/л
Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI) 6,8% или 50 ммоль/моль
Вариабельность уровня глюкозы 49,2%
Определяется как коэффициент вариации в процентах (%CV); целевой показатель: ≤ 36 %

ВРЕМЯ В ДИАПАЗОНАХ



АМБУЛАТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ ГЛЮКОЗЫ (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентили показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня.

**СУТОЧНЫЕ ПРОФИЛИ ГЛЮКОЗЫ**

Каждый суточный профиль представляет собой период от полуночи до полуночи, а дата отображается в верхнем левом углу.

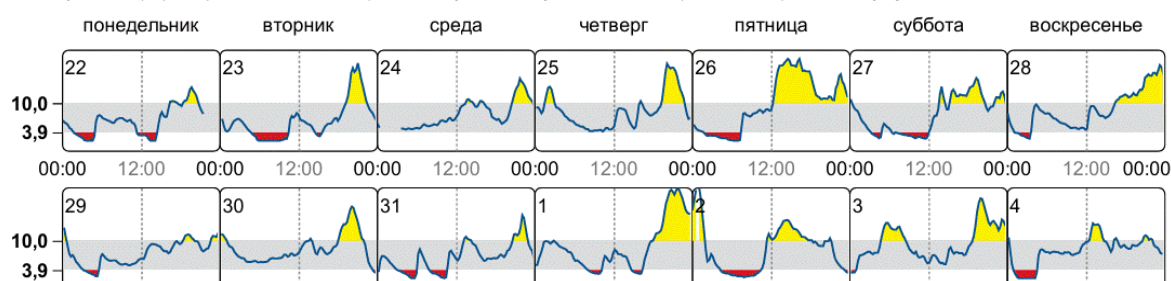


Рисунок 39. Амбулаторный профиль глюкозы пациентки до госпитализации в стационар. Графики получены с помощью системы ФМГ FreeStyle Libre

В диализный день у пациентки во время проведения процедуры ПГД (с 07:00-11:30) отмечаются гипогликемии с минимальным значением глюкозы 2,6 ммоль/л, с дальнейшей постгипогликемической гипергликемией (повышение уровня глюкозы до 13,4 ммоль/л через 2 часа после процедуры).

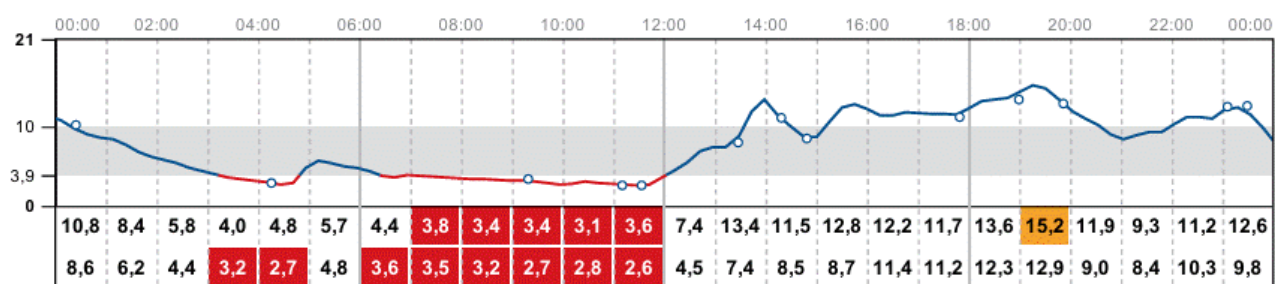


Рисунок 40. Диализный день. График получен с помощью системы ФМГ FreeStyle Libre. Зафиксирована гипогликемия во время сеанса ПГД (с 07:00 до 11:30)

Во время госпитализации в стационаре для нивелирования гипогликемических эпизодов во время сеансов гемодиализа, а также с целью уменьшения ВГ в недиализный день, проведена следующая коррекция инсулинотерапии: инсулин Гларгин 100 заменён на инсулин Детемир по 5 Ед утром п/к и 5 ЕД вечером п/к, дозировки инсулина Глилизин также уменьшены до 5 Ед п/к перед каждым приёмом пищи. Инсулин Детемир утром вводился п/к после окончания процедуры гемодиализа. За 14 дней (в период с 5 августа по 18 августа) время в целевом диапазоне увеличилось до 63% с 58%, время нахождения ниже целевого диапазона (гликемия 3,0 - 3,8 ммоль/л) сократилось с 8% до 5%, а время нахождения выше целевого диапазона ($> 13,9$ ммоль/л) уменьшилось с 8% до 6%. Также уменьшилась ВГ с 49,2 % до 39,8%. Данные амбулаторного профиля глюкозы пациентки после коррекции терапии представлены на Рисунке 42.

Отчет AGP

5 августа 2024 - 18 августа 2024 (14 Дней)

LibreView

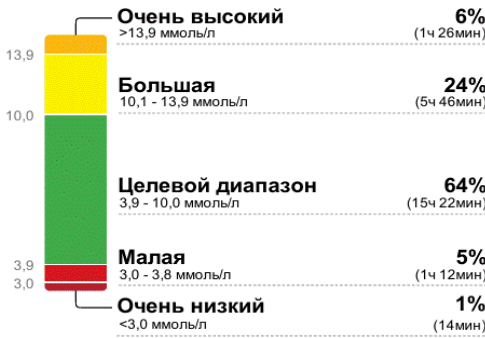
СТАТИСТИКА ПО УРОВНЯМ ГЛЮКОЗЫ И ЦЕЛЕВЫЕ ДИАПАЗОНЫ

5 августа 2024 - 18 августа 2024 14 Дней
Время датчика в активном состоянии: 100%

Диапазоны и целевые значения для		диабета 1-го типа или 2-го типа
Диапазоны содержания глюкозы	Целевые диапазоны % показаний (время/день)	
Целевой диапазон 3,9-10,0 ммоль/л	Более 70% (16ч 48мин)	
Ниже 3,9 ммоль/л	Менее 4% (58мин)	
Ниже 3,0 ммоль/л	Менее 1% (14мин)	
Выше 10,0 ммоль/л	Менее 25% (6ч)	
Выше 13,9 ммоль/л	Менее 5% (1ч 12мин)	

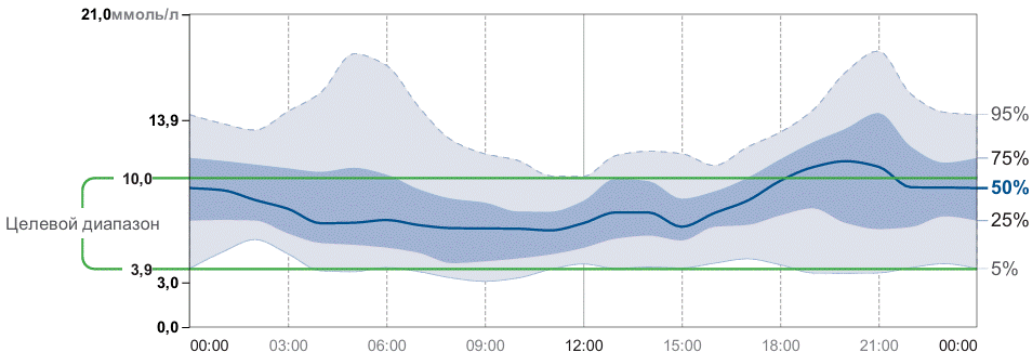
Глюкоза средн. 8,4 ммоль/л
Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI) 6,9% или 52 ммоль/моль
Вариабельность уровня глюкозы 39,8%

ВРЕМЯ В ДИАПАЗОНАХ



АМБУЛАТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ ГЛЮКОЗЫ (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентиля показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня.



СУТОЧНЫЕ ПРОФИЛИ ГЛЮКОЗЫ

Каждый суточный профиль представляет собой период от полуночи до полуночи, а дата отображается в верхнем левом углу.

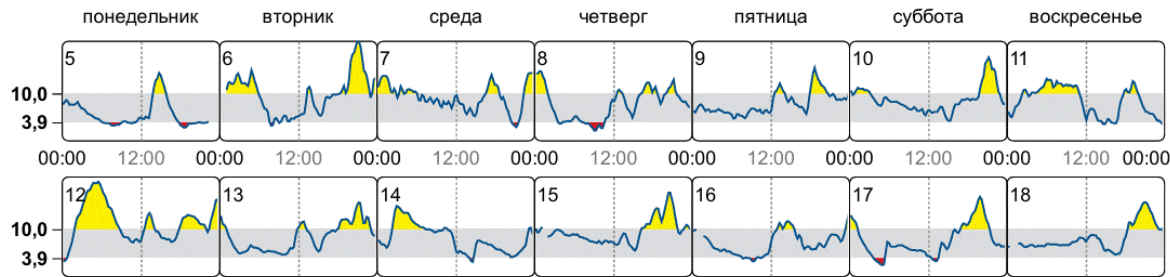


Рисунок 42. Амбулаторный профиль глюкозы пациентки после коррекции инсулинотерапии. Графики получены с помощью системы ФМГ FreeStyle Libre
Примечание. ФМГ – флэш-мониторирование гликемии.

В недиализный день после коррекции инсулинотерапии отмечается уменьшение амплитуды ВГ (6,2 – 15,7 ммоль/л). Данные представлены на Рисунке 43.

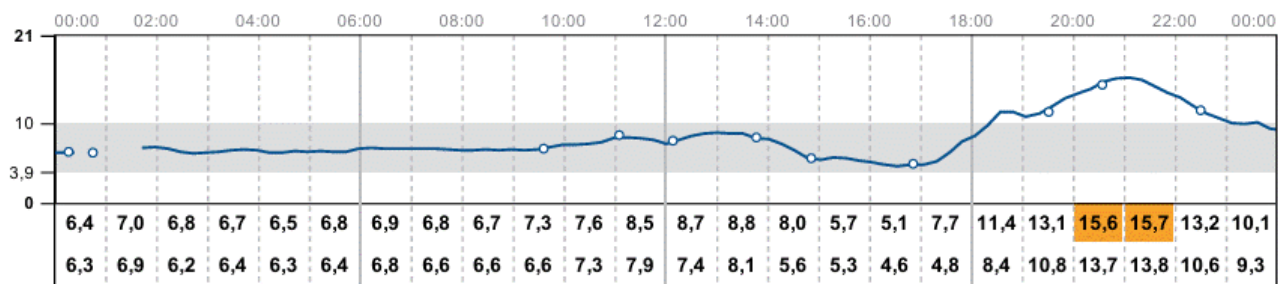


Рисунок 43. Недиализный день после коррекции инсулинотерапии, отмечается уменьшение амплитуды ВГ. Данные получены с помощью системы ФМГ FreeStyle Libre

Примечание. ВГ – вариабельность гликемии, ФМГ – флэш-мониторирование гликемии.

В диализный день, после коррекции инсулинотерапии, удалось нивелировать гипогликемию во время проведения сеанса гемодиализа, однако, сохраняется незначительная гипергликемия после.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодня в зарубежной литературе представлено ограниченное количество работ, освещающих тематику распространённости НУО у пациентов без СД с ХБП, в том числе на ЗПТ диализными методами лечения, а в отечественной литературе работ относительно данной тематики не выявлено [4, 5, 6, 7, 8; 9, 10, 11, 12, 13]. Имеющиеся международные данные о распространённости НУО у пациентов без СД резюмированы в трёх метаанализах [5, 11, 12]. Большинство исследований, посвящённых распространённости НУО у диализных пациентов, носят ретроспективный характер и проведены в Тайване, где представлена национальная база данных, включающая информацию о пациентах на ЗПТ, что позволяет анализировать показатели углеводного обмена у большего числа пациентов [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

В нашем исследовании распространённость НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий (с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ) составила 32,2%: впервые выявленный СД – 2,2%, НГН и НТГ – 3,3%, НГН – 17,8%, НТГ – 8,9% [108]

Проведенный анализ обладает существенной научной ценностью, поскольку восполняет пробел в отечественных исследованиях по оценке частоты встречаемости НУО среди пациентов с прогрессирующими стадиями ХБП, включая получающих диализную терапию. Ввиду отсутствия прямых российских аналогов, интерпретация данных осуществлялась через призму результатов популяционного исследования NATION, где оценивалась распространённость НУО в российской популяции [107]. Так, в нашем исследовании пациенты с ХБП продвинутых стадий имели больший процент углеводных нарушений чем в общей популяции (32,2% vs 24,7%). Заметим, что распространённость НУО, как в нашем исследовании, так и в исследовании NATION, представлена преддиабетическими нозологиями (30% vs 19,3%). Данный факт обусловлен, вероятно, преобладанием ИР у диализных пациентов в ключевых органах: печень, мышечная и жировая

ткани. Так, в оригинальном исследовании Sakkas G.K. и соавт. выявили, что у 44 пациентов на ГД без СД в анамнезе повышенное отложение жира в печени, низкое насыщение крови кислородом во время сна вследствие уремической интоксикации способствовало развитию НУО [52].

В зарубежной литературе представлены сведения о большей распространённости НУО в диализной когорте, чем в общей популяции. Так, по данным крупного метаанализа NCD RISK Factor Collaboration Xue C. и соавт. утверждают, что распространённость НУО в 6 раз выше в группе пациентов с ХБП без СД в анамнезе на ЗПТ ПД, чем в общей популяции [11]. Аналогичные результаты получены нами в проведенном исследовании: распространённость НУО у пациентов с ХБП без СД в анамнезе на ЗПТ превышает общепопуляционную (исследование Nation) в 2 раза (46,7% против 24,7%) [107, 108].

Проблема распространённости НУО у пациентов с ХБП 3-5 стадий при отсутствии СД в анамнезе остается недостаточно изученной в зарубежных исследованиях [61, 92, 109]. В кросс-секционном исследовании SUGAR, проведенном de Voer I.H. и соавт., выполнено комплексное изучение углеводного обмена у 59 пациентов с недиабетической ХБП (средняя СКФ $36 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и 39 лиц контрольной группы. Применение эугликемического клэмп-теста и ОГТТ позволило выявить достоверное снижение инсулиновой чувствительности ($3,9 \pm 2,0$ vs $5,0 \pm 2,0 \text{ mg/min per } \mu\text{U/ml}$; $p < 0,01$) и клиренса инсулина (876 ± 226 vs $998 \pm 212 \text{ ml/min}$; $p < 0,01$) в группе пациентов с ХБП. Примечательно, что несмотря на сопоставимые показатели толерантности к глюкозе, НТГ была диагностирована у 65% пациентов с ХБП, что авторы связывают с комбинацией ИР и недостаточной секреции инсулина [92]. В нашем исследовании у 20% пациентов с ХБП 3-5 стадий без СД в анамнезе, не получающих ЗПТ, диагностирована НТГ [108]. В целом, развитие преддиабетических состояний, таких как НТГ, у пациентов без СД в анамнезе с ХБП как на ЗПТ, так и без диализных методов лечения, связано с влиянием глюкагона и инкретиновой системы. Так, Idorn T. и соавт. в исследовании с участием 20 пациентов без СД в анамнезе с терминальной ХБП зафиксировали

высокие концентрации глюкагона и сниженный постпрандиальный инсулиновый ответ, несмотря на повышенную секрецию ГПП-1 после проведения пищевого теста [109]. Авторы объясняют данные изменения поздним опорожнением желудка у пациентов с тХПН из-за влияния уремических токсинов [109]. В оригинальном исследовании Jorgensen M.B. и соавт. получили схожие результаты. Авторы выявили, что процедуры ГД и гемодиализации приводят к снижению концентрации глюкозоснижающих гормонов как натощак, так и постпрандиально, что способствует развитию гипергликемии, в частности, может приводить к НТГ у пациентов без СД в анамнезе на ЗПТ ГД [61]. У пациентов с тХПН на ЗПТ ГД, несмотря на изначально повышенные концентрации инсулина, ГПП-1 и ГИП в крови, развивается НТГ, а увеличение клиренса данных гормонов во время процедуры ГД может лишь усугублять НУО [61].

В метаанализе Хуе С. и соавт., проанализировав 9 исследований с включением 13 789 пациентов на ПАПД, выявили, что у половины пациентов могут развиваться НУО: впервые выявленный СД зафиксирован у 8% пациентов (95% ДИ 4 - 12), НГН - у 32% (95% ДИ 27 - 37) и НТГ у 15% (95% ДИ 3 - 31) [11]. В другом метаанализе Shi Y. и соавт. проанализировали данные 56 390 пациентов на ПД и получили идентичные данные: распространённость впервые выявленного СД составила 12% (95% ДИ: 9,15%; $p < 0,001$), НТГ 17% (95% ДИ: 4, 10%; $p < 0,001$) и на долю НГН приходилось 32% (95% ДИ: 3,30%, $p < 0,001$) [12]. В нашем исследовании также у пациентов на ПАПД выявлена высокая распространённость НУО (46,7%), преимущественно за счёт НГН (в группе ПАПД выявлена в 30% случаев) [108].

Среди основных причин, приводящих к развитию НУО, выделяют неадекватную секрецию инсулина, ИР как на рецепторном, так и на пострецепторном уровнях [42]. Так, De Fronzo R.A. и соавт. утверждают, что к развитию НУО у пациентов с ХБП может приводить снижение инсулинозависимого поглощения глюкозы скелетными мышцами [42].

В литературе также описаны следующие причины развития ИР у пациентов с ХБП, как влияние провоспалительных маркёров (в частности, интерлейкин 1 β ,

фактор некроза опухоли альфа), уремическая интоксикация, уровень витамина Д <30 нг/мл, анемия, ожирение, окислительный стресс и метаболический ацидоз [52, 54, 55, 56, 57, 64, 65, 66]. В нашем исследовании в группе пациентов с ХБП продвинутых стадий без СД в анамнезе (с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ) анемия выявлена в 64,4% случаев, со статистически значимым преобладанием в группе пациентов на ЗПТ в сравнении с пациентами с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ: 73,3% vs 46,7%, $p = 0,013$ [108]. Аналогичные данные по распространённости анемии в группе пациентов с ХБП 4-5 стадий без ЗПТ получены авторами в Японском исследовании [110]. Так, распространённость анемии составила 40,1% при ХБП 4 стадии и 60,3% при ХБП 5 стадии без ЗПТ. Данный факт обусловлен прогрессированием ХБП: параллельно со снижением СКФ снижается уровень гемоглобина, поэтому в диализной когорте пациентов анемия встречается в 2 раза чаще, чем в группе пациентов с ХБП продвинутых стадий без ЗПТ [110].

В Эфиопском исследовании Vishaw F. и соавт. выявили анемию у 85,3% пациентов с ХБП 3-5 стадий, что превышает данные, полученные в нашем исследовании (64,4%) [111]. Авторы также отмечают, что распространённость и тяжесть анемии достоверно ассоциирована со стадией ХБП ($p < 0,05$). Так, у 52,6% пациентов с анемией зафиксирована ХБП 5 стадии и распространённость анемии увеличивалась с тяжестью ХБП и более длительным стажем диализной терапии [111].

Наличие анемии в группе пациентов с ХБП на диализной терапии является общеизвестным фактом [64, 65, 111, 112]. Основным регулирующим звеном в развитии анемии у пациентов с ХБП на диализе является недостаточная выработка гормона роста эритроцитов (эритропоэтина) в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона. Дефицит эритропоэтина приводит к снижению сигнальных молекул, стимулирующих образование красных кровяных клеток, что приводит к снижению уровня гемоглобина и развитию нефрогенной анемии [64, 65, 111, 112]. Патогенез анемии при ХБП включает следующий комплекс факторов:

железодефицит, укорочение жизни эритроцитов, уремическую интоксикацию, дефицит фолатов и хроническое воспаление [66, 112, 113, 114].

В связи с высокой распространённостью анемии у пациентов с ХБП продвинутых стадий, интерпретация значений HbA1c, в том числе в диализной когорте, при установлении диагноза СД затруднена. Данный факт подтверждается результатами нашего исследования: распространённость НУО, диагностированная по значениям ГПН и/или ППГ, в группе пациентов с поздними стадиями ХБП выше в 3 раза, чем по уровню HbA1c (31,3% против 10%, $p < 0,001$) [108].

Сравнительный анализ частоты встречаемости НУО между группами пациентов на разных методах диализной терапии продемонстрировал статистически значимое увеличение показателя в группе ПАПД (46,7%) относительно группы ПГД (20%) при $p = 0,025$ [108]. Обнаруженная закономерность может объясняться использованием в ПАПД глюкозосодержащих растворов (1,36% и 2,27% концентрации) в качестве осмотического компонента. Согласно литературным данным, ежедневная абсорбция 100-300 г глюкозы через брюшинную мембрану способствует развитию ИР и НУО [115]. Наши результаты объективно подтверждают этот патогенетический механизм, демонстрируя прогрессирующее увеличение гликемии в течение диализного дня достижение пиковых значений $\geq 11,1$ ммоль/л у 1,7% пациентов перед третьим обменом [108].

Стоит отметить, что при проведении сеансов ПГД также используются глюкозосодержащие растворы (5,5 ммоль/л), однако за сеанс ГД всасывается от 15-25 грамм глюкозы, что в разы меньше, чем при проведении обменов ПАПД.

Остаётся до конца не изученным патогенез развития гипогликемии в группе больных с ХБП на ПГД без СД в анамнезе [47, 101]. Среди причин снижения уровня гликемии у пациентов на ЗПТ ПГД выделяют: диффузию интрадиалитической глюкозы в эритроциты во время сеансов ПГД из-за изменения рН последних, накопление уремических токсинов с глюкозоснижающим эффектом, ограниченный доступ к продуктам питания во время процедуры, использование более низких концентраций глюкозы в диализате [20].

В нашем исследовании повышенная склонность к гипогликемиям у пациентов без СД в анамнезе с ХБП на ЗПТ объективизирована с помощью индексов ВГ, как LI и LBGI [84, 86]. Имеющиеся в литературе референсные значения индексов ВГ, согласно данным Семёновой Ю.Ф. и соавт, разработаны для различных методов мониторинга гликемии (НМГ и самоконтроль) [84]. Важно подчеркнуть методологическую сложность интерпретации этих показателей у диализных пациентов, ввиду отсутствия утвержденных нормативов индексов ВГ для данной специфической популяции.

Повышение риска смертности у пациентов на ЗПТ, ассоциированное с впервые выявленными НУО, отмечают все авторы метаанализов: в группе ГД (OR=1,59, 95% ДИ: 1,28, 1,98; $p<0,001$) в метаанализе Shi Y. и соавт. и в группе ПД (OR 1,06 (95% ДИ 1,01-1,44); $p<0,001$) в работе Xue C. и соавт. [11, 12]

В выполненном оригинальном исследовании проведена оценка показателей УО и ВГ у пациентов с СД, получающих ЗПТ, с использованием ФМГ, а также сравнение показателей между группами на различных видах ЗПТ [118]. На сегодня в зарубежной литературе имеются незначительное количество работ, посвящённых изучению ВГ с помощью ФМГ у пациентов с СД на ЗПТ и, в основном, описываются пациенты, получающие ГД, а не ПД. Так, Javherani R.S. и соавт. у 10 пациентов с СД 2 типа, получающих ЗПТ ГД, провели сравнительный анализ гликемических профилей как в дни проведения диализа, так в дни без диализа с помощью ФМГ [96]. Авторы выявили статистически более низкие ($p=0,013$) значения среднего уровня глюкозы в диализные дни в сравнении с недиализными днями ($95\pm12,7$ мг/дл и $194\pm76,8$ мг/дл) и снижение показателей среднего значения гликемии во время процедуры ГД с дальнейшей гипергликемией в постдиализный период. Аналогичные данные получены нами в оценке медианы среднего значения глюкозы в диализные (7,5 [6,5; 9,2] ммоль/л) и недиализные дни (8,9 [6,8; 10,3] ммоль/л), ($p=0,012$). Критические точки снижения показателей медианы глюкозы фиксируются через 2 и 4 ч от начала ПГД, что требует обязательной коррекции гликемии путём изменения дозы инсулина и дополнительного употребления

легкоусвояемых углеводов [116]. Так, Blaine E. и соавт. в систематическом обзоре по коррекции доз инсулинотерапии у пациентов на ГД и ПД выявили, что снижение дозы инсулина на 25 % в диализный день на ГД с целью предотвращения гипогликемии является самой частой рекомендацией, однако, вопрос о проценте уменьшения дозы инсулина остаётся дискуссионным [117].

В оригинальном исследовании у 37 пациентов с СД на ГД Divani M. и соавт. оценивали ВГ с помощью НМГ (Medtronic Diabetes) с расчётом CV, TIR, TAR, TBR и оценкой различий показателей ВГ в диализные и недиализные дни. [97]. Авторы доказали, что в диализные дни значение CV ($39,2 \pm 17,3\%$ и $32,0 \pm 7,8\%$, $p < 0,001$) и TBR $< 3,9$ ммоль/л (медиана): 5,6% и 2,8% выше, чем в недиализные дни, TIR $> 50\%$ имели 26 человек из 37). В нашем исследовании TIR $> 70\%$ достигли лишь 10 человек из 38 [116]. Показатели среднего значения CV ($41,6 \pm 8,86\%$), медианы TAR (18,5% [11,3; 51,8]), TBR (15,5% [5,5; 22,5]) превышают данные, полученные в исследовании Divani M. и соавт. (CV – $29,5 \pm 6,5\%$, TAR – 9,2% [0, 52,1], TBR – 3,6% [0, 65,8]), что возможно связано с более продолжительным сроком мониторингирования гликемии в нашем исследовании (14 дней и 7 дней).

В оригинальном исследовании Weber M.R. и соавт. оценивали интерстициальный уровень глюкозы с помощью ФМГ у пациентов на ГД как с СД в анамнезе ($n=8$), так и без такового ($n=7$). Средняя продолжительность измерений составила 13 дней. Пациенты также проводили СКГ, после чего была выполнена сравнительная оценка точности ФМГ и СКГ [118]. Так, авторы выявили, что средние значения гликемии при ФМГ ниже, чем при самоконтроле гликемии ($6,1 \pm 2,5$ vs. $7,1 \pm 2,4$ ммоль/л, $p=1,3$). В целом, средняя абсолютная относительная разница составила 17,4%, а средняя абсолютная разница - 1,2 ммоль/л. Систематическая ошибка была значительно больше у пациентов без СД по сравнению с пациентами с СД ($-1,17$ vs $-0,82$ ммоль/л) и на диализе по сравнению с междиализными днями ($-1,09$ vs $-0,90$ ммоль/л). Авторы считают систему ФМГ полезной для пациентов на ГД после уменьшения систематической погрешности [118].

Анализ гликемической вариабельности у 57 пациентов с СД 2 типа на ЗПТ ГД с помощью ФМГ также проводился в оригинальном двухнедельном пилотном исследовании китайскими учёными [119]. Так, Ну К. и соавт. выявили, что средний уровень глюкозы показал более сильную связь с TIR ($r = -0,785$, $p < 0,001$), чем HbA1c ($r = 0,644$, $p < 0,001$). По мнению исследователей, показатель «время в целевом диапазоне» являлся клинически полезным для оценки амбулаторного глюкозного профиля у пациентов с СД 2 типа на ГД [119]. В рекомендациях к Международному консенсусу по НМГ TIR предлагают использовать для оценки ВГ наравне с HbA1c у пациентов с СД на ГД [95]. Также авторы исследования выявили, что ФМГ улучшает гликемические характеристики: спустя 2 недели использования выявлено снижение медианы гликемии с 9,5 ммоль/л в начале исследования до 8,1 ммоль/л в конце исследования [119]. Аналогичные данные получены нами в оригинальном исследовании: при сравнении трёх первых дней с тремя последними днями как ПГД, так и ПАПД, наблюдалось снижение медианы среднего значения гликемии в обеих группах [116]. Данный факт свидетельствует о том, что ФМГ приводит к улучшению уровней глюкозы и стимулирует приверженность пациентов к частому контролю за углеводным обменом.

В проспективном исследовании у 16 пациентов с СД на ГД Genua I. И соавт. изучали точность ФМГ [120]. Авторы выявили более низкие показатели интерстициальной глюкозы во время сеанса ГД ($100,1 \pm 17$ мг/дл), чем в течение 12 часов после ($125,1 \pm 39$ мг/дл; $p=0,012$) и в недиализные дни ($134,2 \pm 32$ мг/дл; $p=0,001$) [120]. Аналогичные данные получены нами. Так, в группе ПГД в диализные дни медиана среднего значения гликемии ниже, чем в недиализные дни ($7,5$ [6,5; 9,2] ммоль/л) vs ($8,9$ [6,8; 10,3] ммоль/л), ($p=0,012$), а пациенты на ПАПД имеют меньший риск гипогликемии, более плоский гликемический профиль с тенденцией к гипергликемии. Гипергликемические события в данной когорте пациентов обусловлены ухудшением транспортного состояния брюшины, выступающей в роли диализирующей мембраны, а также процентным содержанием глюкозы в

диализирующем растворе (в нашем исследовании пациенты получали растворы с 1,36 % и 2,27 % содержанием глюкозы).

В нашем исследовании выявлена высокая представленность традиционных факторов риска у пациентов с ХБП: АГ (93,3%), избыточная масса тела и ожирение (45,9%), семейный анамнез СД (15,9%), однако по данным ROC-анализа вышеуказанные факторы риска статистически незначимы в развитии НУО у пациентов с ХБП. В оригинальной работе Szeto С.С. и соавт. получили аналогичные данные: при обследовании 405 пациентов на ПД авторы выявили, что пациенты с ожирением не продемонстрировали повышенного риска развития НУО [121]. Аналогичные данные получены нами при изучении прогностического влияния ожирения на риск развития НУО в группе ПАПД.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выявления факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП, в том числе, на диализных методах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов без СД в анамнезе наличие ХБП продвинутых стадий увеличивает риск развития НУО, а ЗПТ усугубляет углеводные сдвиги, приводя к усилению ВГ, вплоть до развития гипогликемических состояний у пациентов на ПГД.

В диссертационной работе впервые проведена оценка распространённости НУО у пациентов с ХБП без СД в анамнезе, в том числе на ЗПТ методами ПГД и ПАПД и доказано, что каждый третий пациент имеет НУО, в основном, за счёт НГН. Продемонстрировано, что оценку НУО в данной группе пациентов целесообразно проводить по уровню ГПН и/или ППГ, а не только по уровню HbA1c.

Доказано, что ПАПД, как вид ЗПТ у пациентов с ХБП без СД в анамнезе, приводит к большему числу НУО чем ПГД.

В нашей работе впервые продемонстрировано, что ЗПТ увеличивает ВГ гликемии у пациентов с ХБП как с СД в анамнезе, так и без него, и определены «критические точки гликемии» у пациентов на ЗПТ.

Дополнительно выявлено, что большинство пациентов с СД на ЗПТ (73,7%) не достигают целевых показателей гликемии и имеют высокую ВГ, особенно на ПГД.

Оценка распространённости НУО и ВГ у пациентов с ХБП позволила сформулировать практические рекомендации по скринингу углеводных нарушений в данной группе, а также своевременному выявлению и нивелированию ВГ за счёт воздействия на гликемию пациента в «критические гликемические точки».

ВЫВОДЫ

1. Распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек продвинутых стадий (ХБП 3-5 стадий) без СД в анамнезе, включая больных на заместительной почечной терапии, составляет 32,2%: впервые выявленный СД – 2,2%, нарушенная гликемия натощак – 17,8%, нарушенная толерантность к глюкозе – 8,9%, нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе – 3,3%. Встречаемость НУО, диагностированных по значению HbA1c, в 3 раза ниже (10% vs 31,3%, $p < 0,001$), чем по уровню глюкозы плазмы натощак и/или постпрандиальной гликемии.

2. Среди пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии чаще выявляются НУО, преимущественно представленные нарушенной гликемией натощак, чем среди пациентов с хронической болезнью почек 3-5 стадий без ЗПТ. Распространённость НУО в группе больных с ХБП на перитонеальном диализе в 2 раза превышает таковую в сравнении с группой пациентов на программном гемодиализе (46,7% vs 20%, $p=0,028$).

3. Выявлена высокая представленность традиционных факторов риска у пациентов с хронической болезнью почек: АГ (93,3%), избыточная масса тела и ожирение (45,9%), семейный анамнез СД (15,9%), однако по данным ROC-анализа вышеуказанные факторы риска статистически незначимы в развитии НУО у пациентов с ХБП.

4. Пациенты с ХБП 3-5 стадий, включая диализные методы лечения, без СД в анамнезе, характеризуются статистически значимой ВГ, регистрируемой методом дисперсионного анализа. За период программного гемодиализа зафиксирован самый низкий уровень гликемии на 4 час (1,7% пациентов имели гликемию $\leq 3,9$ ммоль/л), за период постоянного амбулаторного перитонеального диализа выявлен пик гипергликемии перед 3 обменом (1,7% пациентов имели гликемию $\geq 11,1$ ммоль/л).

5. Заместительная почечная терапия у пациентов без СД с терминальной почечной недостаточностью увеличивает флюктуацию глюкозы по данным индекса

вариабельности гликемии LI ($2,2 \pm 0,9$ vs $0,4 \pm 0,3$, $p < 0,001$) в сравнении с пациентами с ХБП 3-5 стадий, не получающих диализ. Выявлена склонность к развитию гипогликемии у пациентов на программном гемодиализе (по данным индексов LBGI $1,6 \pm 0,6$ vs $0,6 \pm 0,1$, $p < 0,001$; MEAN $5,7 \pm 0,4$ vs $6,4 \pm 0,4$, $p = 0,012$; M-value $1,8 \pm 1,1$ vs $0,7 \pm 0,2$, $p = 0,012$) в сравнении с пациентами на перитонеальном диализе.

6. Больные СД на базис-болюсной инсулинотерапии с ХБП на диализных методах лечения по данным ФМГ имеют высокую вариабельность гликемии ($CV > 36\% - 68,4\%$), низкий процент достижения времени в целевом диапазоне ($TIR < 70\% - 73,7\%$). У пациентов с СД на программном гемодиализе выявлен больший риск гипо-и гипергликемических состояний (по данным индексов LBGI $9,3 \pm 5,3$ vs $4,5 \pm 4,3$, $p = 0,006$ и LI $4,0 [2,5; 5,3]$ vs $1,3 [0,7; 2,9]$, $p = 0,036$) в сравнении с пациентами на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, критической точкой снижения гликемии является уровень глюкозы через 4 ч после начала сеанса программного гемодиализа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больные с продвинутыми стадиями ХБП без СД в анамнезе относятся к группе высокого риска развития сахарного диабета и других нарушений гликемии, особенно пациенты на диализных методах лечения, что требует с момента постановки диагноза ХБП 3-5 стадий скрининга на сахарный диабет не менее 1 раза в год, который должен проводиться по уровню глюкозы плазмы натощак и ОГТТ. Диагностика нарушений гликемии по концентрации HbA1c необъективна в данной когорте пациентов.

Больным с ХБП без СД в анамнезе на программном гемодиализе целесообразно контролировать уровень гликемии на 2 час от начала процедуры для предупреждения гипогликемии и предусмотреть приём медленноусвояемых углеводов, а пациентам на перитонеальном диализе - перед третьим обменом, с целью предупреждения гипергликемии.

Выявленная высокая ВГ и низкий процент достижения времени в целевом диапазоне у больных с СД с ХБП на диализных методах лечения обуславливает необходимость более широкого внедрения ФМГ у данной когорты пациентов.

У пациентов с СД на инсулинотерапии с ХБП на ЗПТ необходимо на 2 и 4 часы диализного сеанса предусмотреть контроль гликемии и дополнительное потребление углеводов и/или коррекцию дозы инсулина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

выявление новых факторов риска, прогнозирующих развитие НУО у пациентов с ХБП на ЗПТ;

изучение НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий в большей когорте с применением инновационных методов диагностики (гликированный альбумин, фруктозамин);

изучение ВГ у пациентов без СД с ХБП с помощью ФМГ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CV - коэффициент вариабельности

HbA1c – гликированный гемоглобин

HBGI- индекс риска гипергликемии

J-index – качество контроля гликемии

LBGI- индекс риска гипогликемии

LI - Lability index (индекс лабильности гликемии)

MAGE - средняя амплитуда колебаний гликемии

MEAN – среднее значение гликемии

M-value – М-значение

SD – стандартное отклонение

TAR – время выше целевого диапазона

TBR – время ниже целевого диапазона

TIR – время в целевом диапазоне

АГ – артериальная гипертензия

ВГ – вариабельность гликемии

ГА – гликированный альбумин

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

ГКБ № 52 ДЗМ – Городская клиническая больница №52 Департамента
Здравоохранения г. Москвы

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ГПП – 1 – глюкагоноподобный пептид -1

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИР - инсулинорезистентность

НГН – нарушенная гликемия натощак

НМГ – непрерывное мониторирование гликемии

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НУО – нарушение углеводного обмена

ОР – отношение рисков

ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

ПГД (ГД) – программный гемодиализ

ППГ – постпрандиальная гликемия

РИ – референсный интервал

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКГ - самоконтроль гликемии

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ФМГ – флэш мониторинг гликемии

ХБП – хроническая болезнь почек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6.
2. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review // Lancet. 2015. Vol. 385, № 9981. P. 1975–1982.
3. Lin-Tan D.-T., Lin J.-L., Wang L.-H. et al. Fasting glucose levels in predicting 1-year all-cause mortality in patients who do not have diabetes and are on maintenance hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18, № 8. P. 2385–2391.
4. Ma L., Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. 2017. Vol. 238. P. 151–158.
5. Yarragudi R., Gessl A., Vychytil A. New-Onset Diabetes Mellitus in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients: Frequency, Risk Factors, and Prognosis. A Review // Ther. Apher. Dial. 2019. Vol. 23, № 6. P. 497–506.
6. Wu P.-P., Kor C.-T., Hsieh M.-C., Hsieh Y.-P. Association between End-Stage Renal Disease and Incident Diabetes Mellitus—A Nationwide Population-Based Cohort Study // J. Clin. Med. 2018. Vol. 7, № 10. P. 343.
7. Tien K.-J., Lin Z.-Z., Chio C.-C. et al. Epidemiology and Mortality of New-Onset Diabetes After Dialysis // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, № 10. P. 3027–3032.
8. Chou C.-Y., Liang C.-C., Kuo H.-L. et al. Comparing Risk of New Onset Diabetes Mellitus in Chronic Kidney Disease Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Using Propensity Score Matching // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 2. P. e87891.
9. Salifu M.O., Abbott K.C., Aytug S. et al. New-Onset Diabetes after

Hemodialysis Initiation: Impact on Survival // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 31, № 3. P. 239–246.

10. Wang I.-K., Lin C.-L., Chen H.-C. et al. Risk of new-onset diabetes in end-stage renal disease patients undergoing dialysis: analysis from registry data of Taiwan // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018. Vol. 33, № 4. P. 670–675.

11. Xue C., Gu Y.Y., Cui C.J. et al. New-onset glucose disorders in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis and systematic review // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020. Vol. 35, № 8. P. 1412–1419.

12. Shi Y., Cai J., Shi C., Liu C., Li Z. Incidence and mortality of new-onset glucose disorders in peritoneal dialysis patients in China: a meta-analysis // *BMC Nephrol.* 2020. Vol. 21, № 1. P. 152.

13. Dong J., Yang Z.K., Chen Y. Older age, higher body mass index and inflammation increase the risk for new-onset diabetes and impaired glucose tolerance in patients on peritoneal dialysis // *Perit. Dial. Int.* 2016. Vol. 36, № 3. P. 277–283.

14. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ.* 2022. Т. 24, № 4. С. 555–565.

15. Home USRDS [Электронный ресурс]. USRDS. 2022. URL: <http://usrds.org/> (дата обращения: 08.01.2024).

16. Brittany A. Boerstra, Rianne Boenink, Megan E. Astley et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary // *Clin. Kidney J.* 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad281>

17. UK Renal Registry. UK Kidney Association [Электронный ресурс]. UK Renal Registry Summary of Annual Report: Analyses of adult data to the end of 2022. URL: <https://ukkidney.org/audit-research/data-portals> (дата

обращения: 18.01.2025).

18. Mambelli E., Cristino S., Mosconi G. et al. Flash Glucose Monitoring to Assess Glycemic Control and Variability in Hemodialysis Patients: The GIOTTO Study // *Front. Med.* 2021. Vol. 8. P. 617891.

19. Padmanabhan A., Velayudham B., Vijaykumar N., Allauddin S. Evaluation of glycemic status during the days of hemodialysis using dialysis solutions with and without glucose // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018. Vol. 29, № 5. P. 1021–1027.

20. Yusof Khan A.H.K., Zakaria N.F., Zainal Abidin M.A. et al. Glycemic Patterns and Factors Associated with Post-Hemodialysis Hyperglycemia among End-Stage Renal Disease Patients undergoing Maintenance Hemodialysis // *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc.* 2020. Vol. 35, № 1. P. 68–76.

21. Shi C., Liu S., Yu H.F., Han B. Glycemic variability and all-cause mortality in patients with diabetes receiving hemodialysis: A prospective cohort study // *J. Diabetes Complications.* 2020. Vol. 34, № 4. 107549.

22. Afghahi H., Nasic S., Peters B. et al. Long-term glycemic variability and the risk of mortality in diabetic patients receiving peritoneal dialysis // *PLoS One.* 2022. Vol. 17, № 1. P. e0262880.

23. Joubert M., Fourmy C., Henri P. et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 107, № 3. P. 348–354.

24. Chen X.X., Duan Y., Zhou Y. Effects of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis on Glycometabolism in Patients with End-Stage Diabetic Nephropathy // *Blood Purif.* 2021. Vol. 50, № 4-5. P. 506–512.

25. Qayyum A., Chowdhury T. A., Oei E. L., Fan S. L. Use of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Diabetes Mellitus on Peritoneal Dialysis: Correlation with Glycated Hemoglobin and Detection of High Incidence of Unaware Hypoglycemia // *Blood Purification.* — 2016. —

Vol. 41, № 1-3. — P. 18–24.

26. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* 2024. Vol. 105, № 4. P. S117–S314.

27. Liyanage T., Toyama T., Hockham C. et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis // *BMJ Glob. Health.* 2022. Vol. 7. P. e007525.

28. Shrestha N., Gautam S., Mishra S.R. et al. Burden of chronic kidney disease in the general population and high-risk groups in South Asia: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 10. P. e0258494.

29. Клинические рекомендации. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. 2016.

30. Bello A.K., Levin A., Tonelli M. et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status // *JAMA.* 2017. Vol. 317, № 18. P. 1864–1881.

31. Murton M., Goff-Leggett D., Bobrowska A. et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review // *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38. P. 180–200.

32. Jha V., Al-Ghamdi S.M.G., Li G. et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme // *Adv. Ther.* 2023. Vol. 40, № 10. P. 4405–4420.

33. Chadban S., Arıcı M., Power A. et al. Projecting the economic burden of chronic kidney disease at the patient level (Inside CKD): a microsimulation modelling study // *EClinicalMedicine.* 2024. Vol. 72. P. 102615.

34. Balakumar P., Maung-U K., Jagadeesh G. Prevalence and

prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus // Pharmacol. Res. 2016. Vol. 113, Part A. P. 600–609.

35. Yun J.S., Ko S.H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes // Metabolism. 2021. Vol. 123. P. 154838.

36. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2022. Vol. 183. P. 109 - 119.

37. Национальные клинические рекомендации по хронической болезни почек. 2021.

38. Hojs R., Ekart R., Bevc S., Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity // Nephron. 2023. Vol. 147, № 11. P. 660–664.

39. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease // Lancet. 2017. Vol. 389, № 10075. P. 1238–1252.

40. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123.

41. Hsieh C.-Y., Su C.-C., Shao S.-C. et al. Taiwan's National Health Insurance Research Database: past and future // Clin. Epidemiol. 2019. Vol. 11. P. 349–358.

42. DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14, № 1. P. 5–14.

43. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Роль почек в гомеостазе глюкозы // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 6. С. 385–391.

44. Legouis D., Faivre A., Cippà P.E., de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose

metabolism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. Vol. 37, № 8. P. 1417–1425.

45. Rhee C.M., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Glucose Homeostasis, Hypoglycemia, and the Burnt-Out Diabetes Phenomenon in Kidney Disease // *Semin. Nephrol.* 2021. Vol. 41, № 2. P. 96–103.

46. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kovesdy C.P. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 31, № 1. P. 8–15. DOI: 10.1093/ndt/gfv258.

47. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4, № 6. P. 1121–1127.

48. Stegmayr B. Dialysis Procedures Alter Metabolic Conditions // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, № 6. P. 548.

49. Xu H., Carrero J.J. Insulin resistance in chronic kidney disease // *Nephrology.* 2017. Vol. 22, № 6. P. 31–34.

50. Guthoff M., Wagner R., Vosseler D. et al. Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism—a matched cohort analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32, № 4. P. 670–676.

51. Landau M., Kurella-Tamura M., Shlipak M.G. et al. Correlates of insulin resistance in older individuals with and without kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, № 9. P. 2814–2819.

52. Sakkas G.K., Karatzaferi C., Zintzaras E. et al. Liver fat, visceral adiposity, and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance in nondiabetic dialysis patients // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295, № 6. P. R1721–R1729.

53. Duong T.V., Shih C.-K., Wong T.-C. et al. Insulin Resistance and Cardiovascular Risks in Different Groups of Hemodialysis Patients: A Multicenter Study // *Biomed Res. Int.* 2019. Vol. 2019, № 9. P. 1–9.

54. Dimitrijevic Z., Jovanovic A., Cvetkovic M. et al. Associations of

Cardiovascular and All-Cause Mortality with Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients: A Prospective Single-Center Study // *Medicina*. 2019. Vol. 55, № 10. P. 694.

55. Bi X., Ai H., Wu Q. et al. Insulin Resistance Is Associated with Interleukin 1 β (IL-1 β) in Non-Diabetic Hemodialysis Patients // *Med. Sci. Monit*. 2018. Vol. 24, № 10. P. 897–902.

56. Jean G., Souberbielle J., Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, № 4. P. 328.

57. Yun H.-R., Kim H., Park J.T. et al. Obesity, Metabolic Abnormality, and Progression of CKD // *Am. J. Kidney Dis*. 2018. Vol. 72, № 3. P. 400–410.

58. Abe M., Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays // *Nat. Rev. Nephrol*. 2015. Vol. 11, № 5. P. 302–313.

59. Johnson S., Crane P.B., Neil J., Christiano C. Coping with Intradialytic Events and Stress Associated with Hemodialysis // *Nephrol. Nurs. J*. 2019. Vol. 46, № 1. P. 13–21.

60. Khan A.H.K.Y., Zakaria N.F., Abidin M.A.Z. et al. Glycemic Patterns and Factors Associated with Post-Hemodialysis Hyperglycemia among End-Stage Renal Disease Patients undergoing Maintenance Hemodialysis // *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc*. 2020. Vol. 35, № 1. P. 68–76.

61. Jørgensen M.B., Idorn T., Knop F.K. et al. Clearance of glucoregulatory peptide hormones during haemodialysis and haemodiafiltration in non-diabetic end-stage renal disease patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015. Vol. 30, № 3. P. 513–520.

62. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024 // *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, Suppl. 1. P. S20–S42.

63. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) // *Сахарный диабет*. 2023. Т. 26, № S2. С. 1–157.

64. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23, № 10. P. 1631–1634. DOI: 10.1681/ASN.2011111078.
65. Gok M.G., Paydas S., Boral B. et al. Evaluation of eryptosis in patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2022. Vol. 54, № 11. P. 2919–2928.
66. Rosner M.H., Reis T., Husain-Syed F. et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 16, № 12. P. 1918–1928.
67. Ipema K.J., Struijk S., van der Velden A. et al. Nutritional Status in Nocturnal Hemodialysis Patients - A Systematic Review with Meta-Analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 6. P. e0157621.
68. Ok E.S., Asci G., Toz H. et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients // Clin. Nephrol. 2014. Vol. 82, № 09. P. 173–180.
69. Ramirez S.P., McCullough K.P., Thumma J.R. et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, № 12. P. 2527–2532.
70. Ricks J., Molnar M.Z., Kovesdy C.P. et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study // Diabetes. 2012. Vol. 61, № 3. P. 708–715.
71. Rhee C.M., Leung A.M., Kovesdy C.P. et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients // Semin. Dial. 2014. Vol. 27, № 2. P. 135–145.
72. Abe M., Hamano T., Hoshino J. et al. Is there a “burnt-out diabetes” phenomenon in patients on hemodialysis? // Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 130, № 09. P. 211–220.
73. Schexnayder C.D., Agbahiwe S., Emelogu O. Burnt Out? The Phenomenon of Type 2 Diabetes Mellitus in End-Stage Renal Disease // Fed.

Pract. 2020. Vol. 37, № 12. P. 580–585.

74. Martino F.G., Vitillo M., Pieri M. et al. Biomarkers of Glyco-Metabolic Control in Hemodialysis Patients: Glycated Hemoglobin vs. Glycated Albumin // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57, № 7. P. 712.

75. Duan N., Zhu S.N., Li H.X. et al. Assessment of Glycated Albumin as a Useful Indicator for Renal Dysfunction in Diabetic and Nondiabetic Population // *Clin. Lab.* 2017. Vol. 63, № 7. P. 1129–1137.

76. Huang C., Guo Q., Duan N. et al. Baseline Glycated Albumin Predicts the Renal Dysfunction in a Five-Year Prospective Population-Based Study // *Clin. Lab.* 2020. Vol. 66, № 07/2020.

77. Ma W.Y., Wu C.C., Pei D. et al. Glycated albumin is independently associated with estimated glomerular filtration rate in nondiabetic patients with chronic kidney disease // *Clin. Chim. Acta*. 2011. Vol. 412, № 78. P. 583–586.

78. Shafi T., Sozio S.M., Plantinga L.C. et al. Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, № 6. P. 1522–1533.

79. Hassanein M., Shafi T. Assessment of glycemia in chronic kidney disease // *BMC Med.* 2022. Vol. 20, № 1. P. 117.

80. Bomholt T., Adrian T., Nørgaard K. et al. The Use of HbA1c, Glycated albumin and continuous glucose monitoring to assess glucose control in the chronic kidney disease population including dialysis // *Nephron*. 2021. Vol. 145, № 1. P. 14–19.

81. Klinger M., Madziarska K. Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019. Vol. 28, № 1. P. 133–135.

82. De Lima J.J.G., Gowdak L.H.W., David-Neto E., Bortolotto L.A. Diabetes, Cardiovascular Disease, and Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Kidney Disease // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2021. Vol. 28, № 2. P. 159–165.

83. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В. и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы variability гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 3. С. 204–211.

84. Семенова Ю.Ф., Климонтов В.В. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей variability гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 2. С. 104–111.

85. Климонтов В.В., Маякина Н.Е. Variability гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. Т. 17, № 2. С. 76–82.

86. Kovatchev B.P., Otto E., Cox D. et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, № 11. P. 2433–2438.

87. Umpierrez G.E., Kovatchev B.P. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes // Am. J. Med. Sci. 2018. Vol. 356, № 6. P. 518–527.

88. Bilal A., Pratley R.E. Cardiovascular Outcomes Trials Update: Insights from the DEVOTE Trial // Curr. Diab. Rep. 2018. Vol. 18, № 11. P. 102.

89. Bomholt T., Kofod D., Nørgaard K. et al. Can the Use of Continuous Glucose Monitoring Improve Glycemic Control in Patients with Type 1 and 2 Diabetes Receiving Dialysis? // Nephron. — 2023. — Vol. 147, № 2. — P. 91–96.

90. Yajima T., Takahashi H., Yasuda K. Comparison of interstitial fluid glucose levels obtained by continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis

// J. Diabetes Sci. Technol. 2020. Vol. 14, № 6. P. 1088–1094.

91. Diabetes UK. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) Clinical Guideline Management of adults with diabetes on dialysis [Интернет]. 2022. URL: <http://www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society> (дата обращения: 08.12.2023).

92. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T. et al. Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Diabetes Care. 2022. Vol. 45, № 12. P. 3075–3090.

93. Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Шестакова М.В. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 282–290.

94. Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring // Diabetes Care. 2017. Vol. 40, № 12. P. 1631–1640.

95. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, № 8. P. 1593–1603.

96. Javherani R.S., Purandare V.B., Bhatt A.A. et al. Flash Glucose Monitoring in Subjects with Diabetes on Hemodialysis: A Pilot Study // Indian J. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 22, № 6. P. 848–851.

97. Divani M., Georgianos P.I., Didangelos T. et al. Assessment of Hyperglycemia, Hypoglycemia and Inter-Day Glucose Variability Using Continuous Glucose Monitoring among Diabetic Patients on Chronic Hemodialysis // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, № 18. P. 4116.

98. Abe M., Matsuoka T., Kawamoto S. et al. Toward revision of the best practice for diabetic patients on hemodialysis 2012 // Kidney Dial. 2022.

Vol. 2, № 4. P. 495–511.

99. Singhsakul A., Supasyndh O., Satirapoj B. Effectiveness of dose adjustment of insulin in type 2 diabetes among hemodialysis patients with end-stage renal disease: A randomized crossover study // J. Diabetes Res. 2019. Vol. 2019. P. 1–5.

100. Hayashi A., Shimizu N., Suzuki A. et al. Hemodialysis-Related Glycemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring; Glycemic Markers and Hypoglycemia // Diabetes Care. 2021. Vol. 44, № 7. P. 1647–1656.

101. Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Tuttle K.R. Novel approaches to hypoglycemia and burnt-out diabetes in chronic kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2022. Vol. 31, № 1. P. 72–81.

102. Glycaemic variability calculator: EasyGv (2019) Oxford University Innovation [Интернет]. URL: <http://innovation.ox.ac.uk/licence-details/glycaemic-variability-calculator-easygv/> (дата обращения: 09.01.2024).

103. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Клинические рекомендации "Ожирение у взрослых". — 2024. — 71 с. — Режим доступа: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/ozhirenie_vzroslye_0.pdf (дата обращения: 18.03.2025).

104. Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество», национальное общество детских гематологов и онкологов, профессиональная ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации "Анемия при хронической болезни почек". — 2024. — 34 с. — Режим доступа: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://npngo.ru/uploads/media_document/962/924af9ae-f155-4030-bc28-c4bc6a5169bb.pdf (дата

обращения: 18.03.2025).

105. Дианил ПД4. Раствор для перитонеального диализа [с глюкозой и низким содержанием кальция]: инструкция по применению [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/rastvor-dlya-peritonealnogo-dializa-s-glyukozoi-i-nizkim-soderzaniem-kalciya-13422> (дата обращения: 14.06.2024).

106. Баланс. Раствор для перитонеального диализа. [Электронный ресурс]. — Режим доступа https://www.vidal.ru/drugs/balance__31222.

107. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112.

108. Маркова Т.Н., Яворская В.О., Ушакова А.И. и др. Анализ влияния заместительной почечной терапии на развитие нарушений углеводного обмена и вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек // Сахарный диабет. 2025. Т. 28, № 2. С. 164–174.

109. Idorn T., Knop F.K., Jørgensen M. et al. Postprandial responses of incretin and pancreatic hormones in non-diabetic patients with end-stage renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2014. Vol. 29, № 1. P. 119–127.

110. Sofue T., Nakagawa N., Kanda E. et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB) // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 7. P. e0236132.

111. Bishaw F., Belay Woldemariam M., Mekonen G. et al. Prevalence of anemia and its predictors among patients with chronic kidney disease admitted to a teaching hospital in Ethiopia: A hospital-based cross-sectional study // Medicine (Baltimore). 2023. Vol. 102, № 6. P. e31797.

112. Portolés J., Martín L., Broseta J.J., Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future

Agents // Front. Med. (Lausanne). 2021. Vol. 8. P. 642296. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease // Acta Haematol. 2019. Vol. 142, № 1. P. 44–50.

113. Batchelor E.K., Kapitsinou P., Pergola P.E. et al. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment // J. Am. Soc. Nephrol. 2020. Vol. 31, № 3. P. 456–468.

114. Hassan K. Association of low potassium diet and folic acid deficiency in patients with CKD // Ther. Clin. Risk Manag. 2015. Vol. 11. P. 821–827.

115. Low S., Liew A. Peritoneal dialysis fluids // Seminars in Dialysis. — 2024. — Vol. 37, № 1. — P. 10–23.

116. Маркова Т.Н., Яворская В.О., Ушакова А.И. и др. Влияние заместительной почечной терапии на вариабельность гликемии и показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом // Нефрология. 2024. Т. 28, № 1. С. 80–89.

117. Blaine E., Tumlinson R., Colvin M. et al. Systematic literature review of insulin dose adjustments when initiating hemodialysis or peritoneal dialysis // Pharmacotherapy. 2022. Vol. 42, № 2. P. 177–187.

118. Weber M.R., Diebold M., Wiesli P., Kistler A.D. Accuracy of Flash Glucose Monitoring in Hemodialysis Patients With and Without Diabetes Mellitus // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2023. Vol. 131, № 3. P. 132–141.

119. Hu K., Peng H., Ma Y. et al. Analysis of Glycemic Improvement in Hemodialysis Patients Based on Time in Range, Assessed by Flash Glucose Monitoring // Blood Purif. 2021. Vol. 50, № 6. P. 883–890.

120. Genua I., Sánchez-Hernandez J., Martínez M.J. et al. Accuracy of Flash Glucose Monitoring in Patients with Diabetes Mellitus on Hemodialysis and Its Relationship with Hydration Status // J. Diabetes Sci. Technol. 2021. Vol. 15, № 6. P. 1308–1312.

121. Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C. et al. New-onset hyperglycemia

in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis // Am. J. Kidney Dis. 2007. Vol. 49, № 4. P. 524–532.