

ЯВОРСКАЯ Виктория Олеговна

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

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

Научный руководитель:

Маркова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шамхалова Минара Шамхаловна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, заведующий отделением

Климонтов Вадим Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», филиал по научной работе, заместитель руководителя филиала

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «10» декабря 2025 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

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% приходится на 3-5 стадии ХБП [Hill NR., 2016]. По прогнозам Liyanage T. и соавт. 5,4 млн человек будут нуждаться в диализных методах лечения к 2030 году [Liyanage T., 2015].

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 [Lin-Tan DT., 2007]. Кроме того, повышенные значения гликированного гемоглобина (HbA1c) напрямую коррелируют с увеличением риска летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний [Ma L., 2017]. При этом данный риск сохраняется как у пациентов с диагностированным сахарным диабетом (СД), так и у пациентов без СД в анамнезе [Ma L., 2017].

Тема распространённости НУО среди пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) на программном гемодиализе (ПГД) и перитонеальном диализе (ПД) представлена десятком зарубежных работ [Ma L., 2017; Wu P-P., 2018.; Tien K., 2013; Chou C., 2014; Salifu M., 2010.; Wang I., 2018; Xue C., 2020; Shi Y., 2020; Dong J., 2016; Yarragudi R., 2019] 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) [Андрусев А.М., 2022], так и за рубежом [Brittany A., 2023].

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, в которых анализировали пациентов на ПГД [Mambelli E., 2021; Padmanabhan A., 2018; Yusof K., 2020]. В исследовании GIOTTO 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 продемонстрировали, что большинство показателей ВГ, полученных с помощью ФМГ и СКГ, были выше у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД [Mambelli E., 2021].

В другом исследовании Padmanabhan A. 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 [Padmanabhan A., 2018;].

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) [Yusof K., 2020].

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 [Afghahi H., 2022; Shi C., 2020]. Большинство исследований, посвящённых изучению ВГ, проводилось у пациентов на ПГД. В последнее время, всё чаще обсуждается целесообразность использования непрерывного мониторинга 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) [Joubert M., 2015; Mambelli E., 2021]. Однако, научные работы, посвящённые изучению ВГ с помощью ФМГ у пациентов с СД на ПД в сравнении с ПГД представлены единичными исследованиями и проведены на малочисленных группах.

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 [Ma L., 2017; Wu P-P., 2018., Tien K., 2013; Chou C., 2014; Salifu M., 2010.; Wang I., 2018; Xue C., 2020; Shi Y., 2020; Dong J., 2016; Yarragudi R., 2019]. До настоящего времени в РФ не проводили исследования по оценке распространённости НУО у пациентов с ХБП продвинутых стадий 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 вариабельность гликемии и индексы ВГ у пациентов с ХБП 3-5 стадий, в том числе на заместительной почечной терапии, по результатам 5-точечного и 9-точечного суточного измерения глюкозы капиллярной крови.
3. Установить значимость традиционных факторов риска СД в развитии нарушений углеводного обмена у пациентов с ХБП продвинутых стадий.
4. Провести анализ вариабельности гликемии и индексов ВГ у больных 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 нарушений углеводного обмена и вариабельности гликемии.

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 нарушений углеводного обмена у пациентов с ХБП без СД в анамнезе, получающих ЗПТ методами гемодиализа и перитонеального диализа, в сравнении с пациентами с ХБП продвинутых стадий без ЗПТ.

У больных с ХБП на гемодиализе 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 перитонеальном диализе - перед третьим обменом (гипергликемия $\geq 11,1$ ммоль/л - у 1,7% пациентов), что требует от врачей-нефрологов и эндокринологов углублённого внимания за уровнем гликемии при курации данной когорты пациентов, а у больных с СД и ХБП на гемодиализе необходимо на 2 и 4 часы диализного сеанса предусмотреть дополнительное потребление углеводов и/или коррекцию дозы инсулина в случае выявления гипогликемии.

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 РОС-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 11.12.2024 г.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и определёнными задачами проведено наблюдательное проспективное исследование в условиях реальной клинической практики. Способ формирования выборки – сплошной. Набор участников исследования проводился в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с марта 2022 года по август 2024 года в нефрологическом отделении №2, дневном стационаре гемодиализа и нефрологическом отделении №4 (перитонеального диализа). Критерии включения, невключения в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Критерии включения, исключения из исследования

Критерии включения		Критерии невключения	
Группы без СД	Группа с СД	Группы без СД	Группа с СД
ХБП на ЗПТ ПГД и ПАПД	ХБП 3-5 ст. без ЗПТ	ХБП на ЗПТ ПГД и ПАПД; ХБП 3-5 ст. без ЗПТ	ХБП на ЗПТ
1. наличие ХБП 5 ст. (СКФ <15 мл/мин/1,73м ²); 2. нахождение пациента на ЗПТ ПГД или ПАПД; 3. возраст ≥18 лет. 4. стаж диализной терапии ≥ 1 месяц.	1.наличие ХБП 3-5 ст без ЗПТ; 2. возраст ≥ 18 лет.	1. наличие ХБП 5 ст. (СКФ <15 мл/мин/1,73м ²) на ЗПТ ПГД или ПАПД; 2. стаж диализной терапии ≥ 1 месяц; 3.возраст ≥ 18 лет; 4.наличие СД 1 типа или 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии.	1. СД в анамнезе; 2. приём ГКС и/или цитостатической терапии; 3.онкологические заболевания в анамнезе; 4.ХСН III ст. в анамнезе.

Всего в исследование включено 128 пациентов, из них 90 человек без СД в анамнезе с ХБП (33 женщины и 57 мужчин, медиана возраста – 58,5 [45,3; 70,0] лет) и 38 пациентов с СД на ЗПТ (медиана возраста – 45,5 [35,0; 56,8] лет, 25 женщин и

13 мужчин, медиана длительности СД составила 26,0 [18,0; 31,5] лет, СД1 типа – 29 человек, СД 2 типа на инсулинотерапии – 9 человек), медиана длительности диализного стажа – 10,0 [2,0; 37,0] месяцев.

Из 90 пациентов с ХБП без СД 60 пациентов находились на ЗПТ, из них 25 женщин и 35 мужчин, медиана возраста составила 61,0 [50,0; 70,0] год, медиана диализного стажа - 36,0 [2,7; 92,5] месяцев и 30 пациентов с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ, из которых 8 женщин и 22 мужчин, медиана возраста - 53,0 [40,8; 65,8] года.

Исследование состояло из трёх этапов. На I этапе исследования проводилась оценка распространённости НУО у пациентов без СД в анамнезе с ХБП терминальной стадии (СКФ по СКD-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 ППГ капиллярной крови в группах.

НУО оценивали по уровню HbA1c, ГПН, ППГ, 5-точечному измерению глюкозы крови на ПГД в диализный день, по 9-точечному измерению глюкозы крови у пациентов на ПАПД и 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 ППГ $\geq 7,8 < 11,1$ 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. HbA1c (РИ 4,2% – 6,2%) определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием аппарата “Beckman-Coulter AU-680” (США) и тест-систем производителя, ГПН (РИ 4,1 – 6,1 ммоль/л) - колориметрическим гексокиназным методом на автоматическом биохимическом анализаторе AU680 Beckman Coulter (США). ППГ и уровень глюкозы в капиллярной крови оценивали с помощью глюкометра One Touch Verio Pro+ (Швейцария).

Измерение глюкозы капиллярной крови осуществлялось 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 через 2 часа после приёма пищи, в 02:00) и в пяти точках в недиализный день (натощак, 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: натощак, через 2 часа после завтрака (ППГ), перед обедом, перед ужином, в 02:00.

На II этапе исследования проводились оценка внутригрупповой ВГ 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 5-точечному измерению гликемии, в группе ПАПД – по 9-точечному измерению гликемии и в группе пациентов с ХБП 3-5

стадий (без ЗПТ) по 5-точечному измерению гликемии. Рассчитывали следующие индексы ВГ с помощью Оксфордского калькулятора EasyGV (Hill N. и соавт., 2011): SD, CV, средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE), индекс лабильности (Lability Index, LI), J-индекс, M-value, индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index, HBGI), индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGI).

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, получающим ЗПТ методами ПГД и ПАПД с дальнейшим проведением оценки ВГ и индексов ВГ по полученным данным ФМГ. Датчик ФМГ FreeStyle Libre устанавливался больным в стационарных условиях на заднюю поверхность плеча в подкожно-жировую клетчатку. Медиана измерений составила 14 дней.

Всем пациентам с СД проводилась оценка следующих показателей: время в целевом диапазоне (TIR; 3,9-10,0 ммоль/л), время в диапазоне выше целевого (Time In Above Range: TAR; 1 уровня < 25% (10,1 - 13,9 ммоль/л), 2 уровня < 5% (> 13,9 ммоль/л)), время в диапазоне ниже целевого (Time In Below Range: TBR; 1 уровня < 4% (3,0 - 3,8 ммоль/л), 2 уровня < 1% (< 3,0 ммоль/л)), количество гипогликемических явлений (<3,9 ммоль/л, <3,0 ммоль/л) и их длительность.

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 (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.

Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ: проведение сеансов ПАПД осуществлялось ежедневно в объеме 2,5 – 4 литра 4 раза в сутки через ПД-катетер, имплантированный в брюшину. Для проведения обменов ПАПД использовали до осени 2023 г. – растворы фирмы Baxter Healthcare S.A. (графство Майо, Ирландия), с осени по февраль 2024 г. – фирмы 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 четвертого обменов – раствор с содержанием глюкозы 1,36%. Перед введением в брюшную полость растворы подогревались до температуры 36,5 – 37,0 С. Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 1.

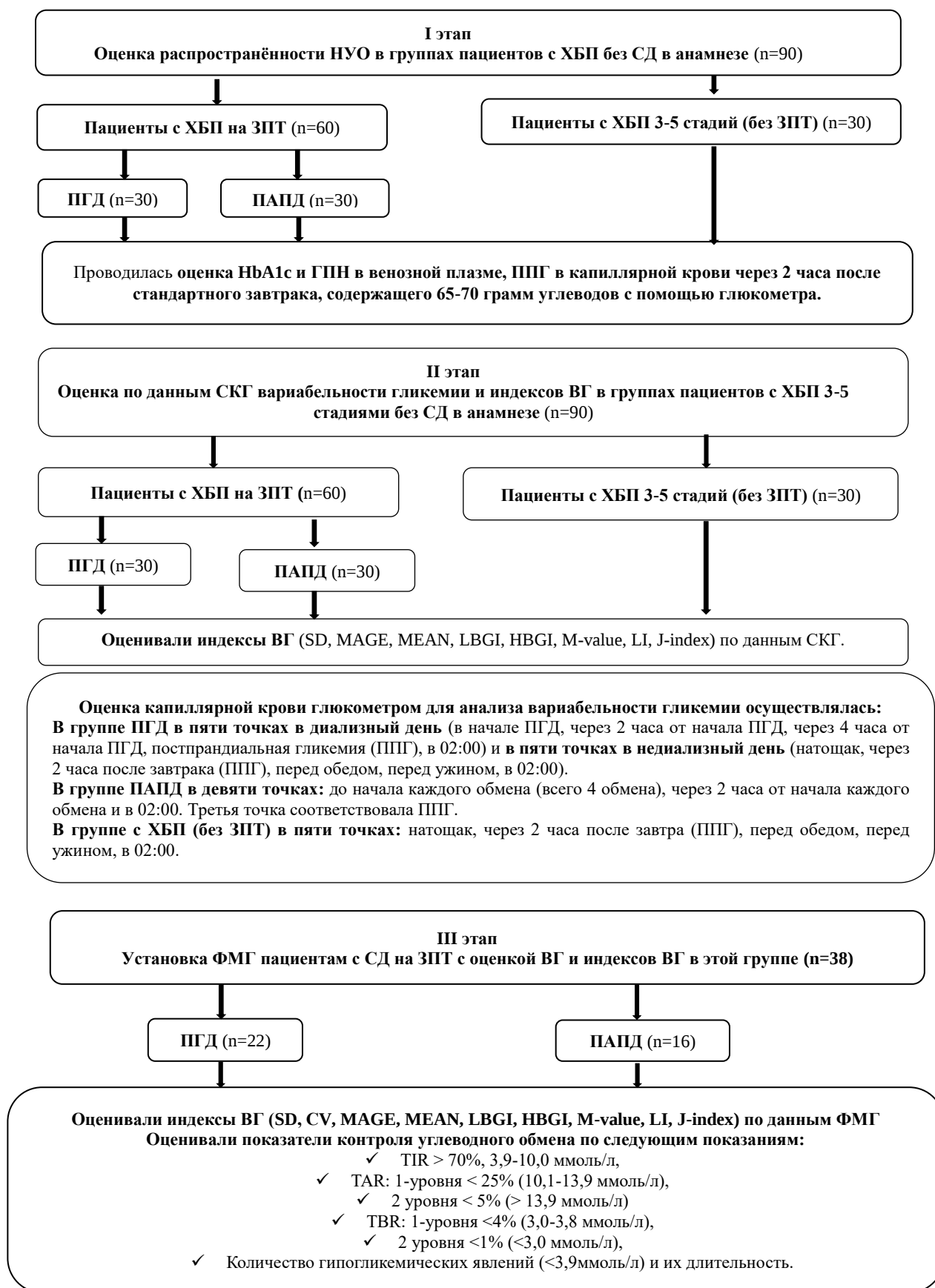


Рисунок 1. Дизайн исследования

Статистический анализ

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 $p < 0,05$.

Результаты исследования

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% ($n=28$).

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).

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 2, 3). 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 2. Характеристика количественных показателей в группах с ХБП на ЗПТ и с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ)

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

Распространённость НУО 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).

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 3).

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

Показатель, n/%	Группа с ХБП на ЗПТ n=60	Группа с ХБП 3-5 без ЗПТ n=30	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
ГПН, ммоль/л			
$\geq 6,1$ ммоль/л	18/30,0%	3/10%	0,034
$< 6,1$ ммоль/л	42/70,0%	27/90%	0,034
ППГ, ммоль/л			
$\geq 7,8$ 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
$\geq 5,7\%$	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

Следовательно, пациенты с ХБП на ЗПТ имеют большую частоту НУО (33,3% vs 30%, $p=0,025$) преимущественно представленные НГН, в сравнении с пациентами с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ.

2. Сравнительный анализ распространённости нарушений углеводного обмена в группах 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 4, 5).

Таблица 4. Характеристика качественных показателей в группах на ЗПТ

Показатель	Группа с ХБП на ЗПТ ПГД n=30 n/%	Группа с ХБП на ЗПТ ПАПД n=30 n/%	p χ^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

У пациентов с ХБП на ПАПД выявлены 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 5).

Таблица 5. Характеристика количественных показателей в группах на ПГД и ПАПД

Показатель	Группа с ХБП на ПГД n=30, Ме [Q1; Q3]	Группа с ХБП на ПАПД n=30, Ме [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

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 (Рисунок 2).

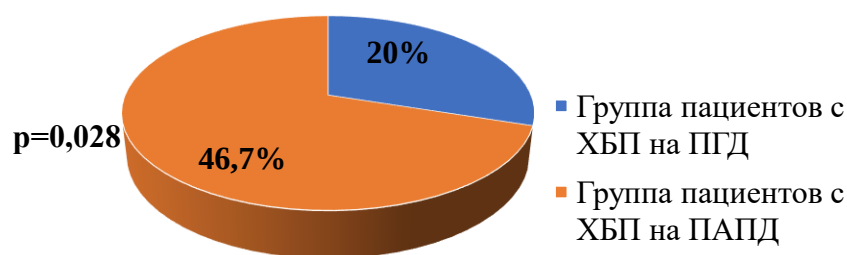


Рисунок 2. Распространённость НУО в группах пациентов на ЗПТ

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 ($p \chi^2=0,091$).

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%, $p=0,028$).

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

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 3).

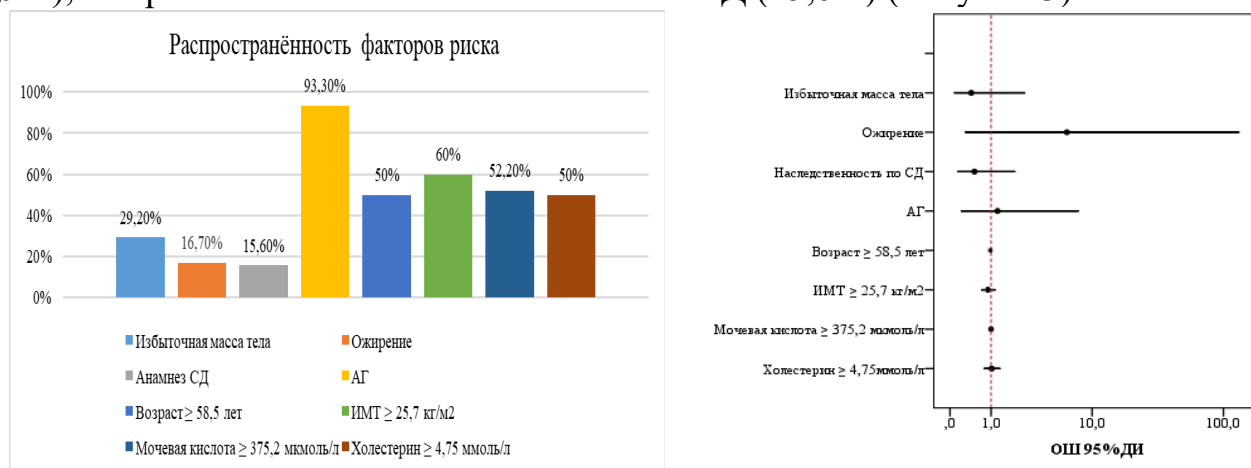


Рисунок 3. Анализ клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска развития НУО у пациентов с ХБП продвинутой стадии (ХБП 3-5 стадий без ЗПТ и ХБП на ЗПТ) без СД в анамнезе ($n = 90$)

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.

4. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов без сахарного диабета с хронической болезнью почек продвинутой стадии

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 продвинутых стадий, 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, а 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 4). ВГ по Friedman статистически достоверна (p Friedman $<0,001$).

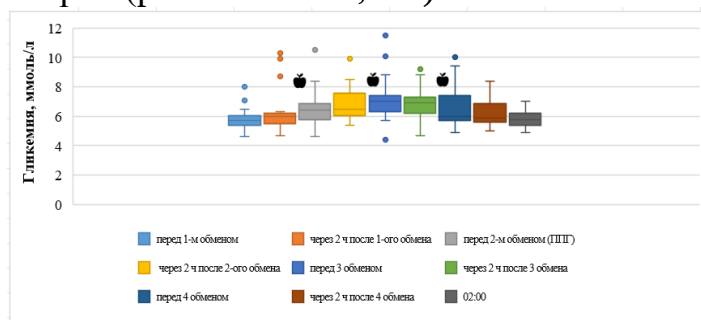


Рисунок 4. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД на ПАПД ($n=30$), p Friedman $<0,001$

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 5). ВГ по Friedman статистически достоверна (p Friedman $=0,001$).

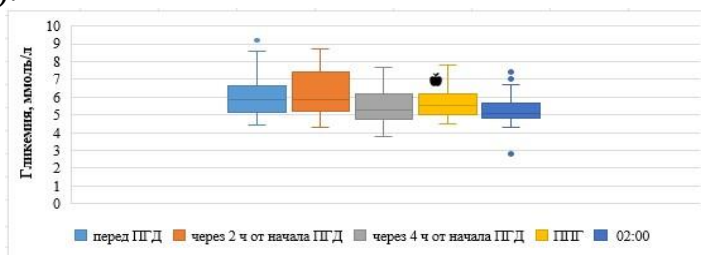


Рисунок 5. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД на ПГД в диализный день ($n=30$), p Friedman $=0,001$

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 6). ВГ по Friedman была статистически достоверна (p Friedman $<0,001$).

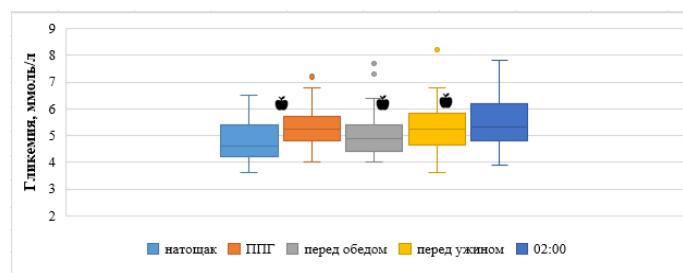


Рисунок 6. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД на ППД в недиализный день (n=30), p Friedman <0,001.

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 7). ВГ по Friedman статистически достоверна (p Friedman <0,001).

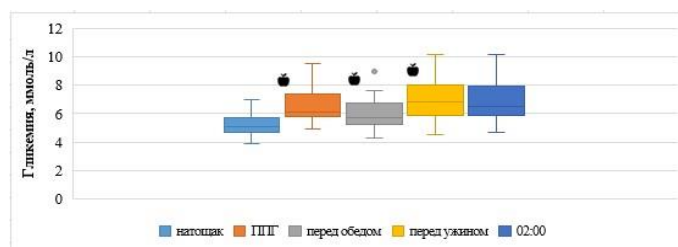


Рисунок 7. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без СД с ХБП 3-5 стадий (без ЗПТ) (n=30), p Friedman <0,001

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 (Таблица 6).

Таблица 6. 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	$6,2 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,7$	0,559
CV, %	19,6 [11,9; 23,8]	$15,9 \pm 7,3$	$14,9 \pm 6,7$	$17,7 \pm 8,4$	0,140
SD, ммоль/л	$1,5 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3$	0,391
MAGE, ммоль/л	$1,4 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,8$	0,247
LI	$0,4 \pm 2,2$	$1,7 \pm 1,1$	$2,2 \pm 0,9$	$0,4 \pm 0,3$	<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; 19,8]	18,9 [16,9; 22,7]	0,559
M-value	$4,7 \pm 3,8$	1,1 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	0,500

При сравнительном исследовании групп ППД и ПАПД без СД в анамнезе зафиксировано, что у пациентов на ППД получена статистическая значимость по

трём индексам ВГ: меньше показатель MEAN ($5,73 \pm 0,41$ vs $6,44 \pm 0,47$, $p=0,012$), 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 7).

Таблица 7. Оценка индексов ВГ у пациентов без СД в анамнезе с ХБП на ЗПТ

Показатель	Референсные значения индекса	Группа с ХБП на ЗПТ ПГД n=30	Группа с ХБП на ЗПТ 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	$3,1 \pm 1,9$	$1,6 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,1$	$<0,001$
HBGI, ус. ед	$0,2 \pm 3,8$	$0,9 \pm 0,4$	$1,5 \pm 1,1$	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	$4,7 \pm 3,8$	$1,8 \pm 1,2$	$0,7 \pm 0,2$	0,012

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.

5. Оценка вариабельности гликемии и индексов вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих заместительную почечную терапию диализом

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).

У пациентов с СД 1 или 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, находящихся на ЗПТ (n=38), среднее значение CV составило $38,3\% \pm 9,4\%$, 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

Показатель	Референсные значения индекса	Общая группа n=38	Группа с СД на ПГД n=22	Группа с СД на ПАПД n=16	p M-W для групп ПАПД и ПГД
SD, ммоль/л	0-2,8	3,37±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	5,8±2,5	6,5±2,1	4,9±2,7	0,084
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	7,3±5,4	9,3±5,3	4,5±4,3	0,006
HBGI	0,2±3,8	10,5±6,7	11,4±6,76	9,2±6,6	0,455
J-index, (ммоль/л) ²	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	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

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±5,3 vs 4,5±4,3, p=0,006).

Группы статистически не различались по значениям TIR (p=0,723), TAR (p=0,976) и TBR (p=0,236). В общей группе (n=38) гликемия ≤ 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 ≤ 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 (≤ 3,9 ммоль/л) в диализные дни (4,5 [1,3; 9,8] раза vs 4,0 [2,0; 8,7]), p=0,850.

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 8 и 9.

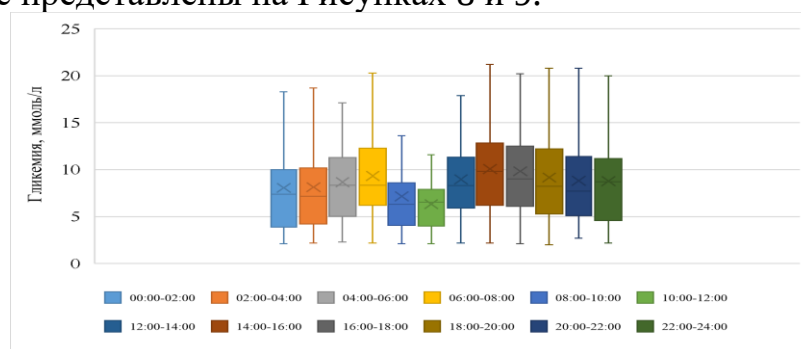


Рисунок 8. Вариабельность медианы глюкозы у пациентов с СД на ПГД в диализный день (n=22), p Friedman <0,001

Во время процедуры ПГД (Рисунок 8) 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), Δ медианы гликемии составила 3,5 ммоль/л.

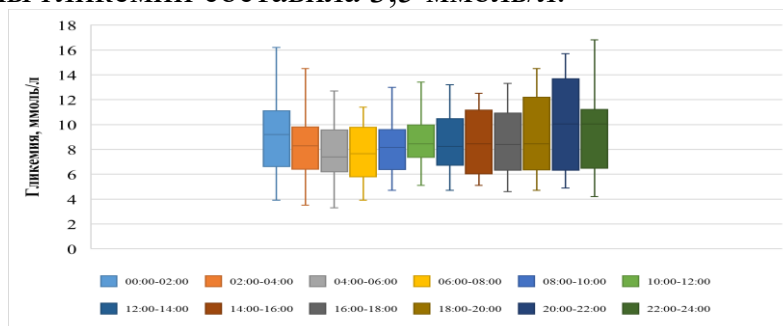


Рисунок 9. Вариабельность медианы глюкозы у пациентов с СД на ПАПД (n=16), p Friedman <0,001

В группе ПАПД (Рисунок 9) 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.

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. Критическая точка снижения глюкозы - через 4 ч после начала сеанса ПГД. Пациенты на ПАПД имеют меньший риск гипогликемии. Установка ФМГ позволяет улучшать показатели контроля гликемии у больных с СД на ЗПТ.

Заключение

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. ЗПТ усугубляет углеводные сдвиги, приводя к усилению ВГ, вплоть до развития гипогликемических состояний у пациентов на ПГД. Большинство пациентов с СД на ЗПТ (73,7%) не достигают целевых показателей гликемии и имеют высокую ВГ, особенно на ПГД.

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 опубликованных работ по теме диссертации:

1. Яворская В.О. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на терапии гемодиализом / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – №4. – С. 388-394. 6/1 с. ИФ – 3,182.

2. Яворская В.О. Распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на диализных методах лечения / В.О. Яворская, Т.Н. Маркова, М.С. Овчинникова // Эндокринология – вызовы 21 века. Тезисы, секция молодых ученых. Российская конференция с международным участием, Москва, 27-28 октября 2022г. – 2022. – С.4

3. Яворская В.О. Особенности компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа на гемодиализе. Разбор клинического случая / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, Л.С. Субботина // Материалы XII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», 10-11 декабря 2022 – М.: 2022

4. Яворская В.О. Оценка вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом и перитонеальным диализом / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, С.С. Усатюк // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение :

сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 23–26 мая 2023 года. – 2023. – С. 103.

5. Яворская В.О. Оптимизация контроля гликемии на фоне непрерывного мониторингирования глюкозы у пациентки с сахарным диабетом 1 типа, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, Л.С. Субботина // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – №4. – С. 363-369. 7/1 с. ИФ – 3,182.

6. Яворская В.О. Влияние заместительной почечной терапии на вариабельность гликемии и показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, А.Д. Марков, С.С. Усатюк // Нефрология. – 2024. – Т. 28. – №1. – С. 80-89. 9/1 с. ИФ – 0,664.

7. Yavorskaya V.O. Assessment of glycemic variability in patients with chronic kidney disease / A. Mkrtumyan, V. Yavorskaya, A. Ushakova, V. Berdinsky, A. Markov // ABSTRACT ONLY. Diabetes Research and Clinical Practice (DRCP). Abstracts from the IDF Virtual Congress 2023, 04 December 2023 - 07 December 2023. – VOLUME 209, SUPPLEMENT 1, 111358, APRIL 01, 2024.

8. Яворская В.О. Особенности диагностики нарушений углеводного обмена у больных с хронической болезнью почек / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, С.С. Усатюк // «Инновационные технологии в эндокринологии»: сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 21–24 мая 2024 года. - 2024. – С. 157.

9. Яворская В.О. Влияние ожирения на риск развития нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической болезнью почек / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, С.С. Усатюк // «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка»: сборник тезисов II Международного конгресса, Москва, 10–12 октября 2024 года. - 2024. – С. 117.

10. Яворская В.О. Анализ влияния заместительной почечной терапии на развитие нарушений углеводного обмена и вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек / Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, С.С. Усатюк // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28. – №2. – Т. 28. – №2. – С. 164-174. ИФ – 3,182.

Список сокращений и условных обозначений

CV - коэффициент вариабельности

HbA1c – гликированный гемоглобин

HbG1 - индекс риска гипергликемии

J-index – качество контроля гликемии

LBGI - индекс риска гипогликемии

LI - индекс лабильности гликемии

MAGE - средняя амплитуда колебаний гликемии

MEAN – среднее значение гликемии

M-value – M-значение

SD – стандартное отклонение

TAR – время выше целевого диапазона

TBR – время ниже целевого диапазона

TIR – время в целевом диапазоне

ВГ – вариабельность гликемии

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ЗПТ – заместительная почечная терапия

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НУО – нарушение углеводного обмена

ПАПД - постоянный

амбулаторный перитонеальный диализ

ПГД (ГД) – программный гемодиализ

ППГ – постприандиальная гликемия

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКГ - самоконтроль гликемии

тХПН – терминальная хроническая

почечная недостаточность

ФМГ – флэш мониторинг гликемии

ХБП – хроническая болезнь почек