

СТРУКТУРА МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5-Й ДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© И.С. Маганева^{1*}, А.К. Еремкина¹, А.П. Милюткина^{1,2}, С.А. Мартынов¹, А.С. Северина¹, Р.Х. Салимханов¹, М.И. Евлоева¹, М.Ш. Шамхалова¹, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ЗПТ ПГД), тяжесть осложнений связана с метаболическими нарушениями: накоплением уремических токсинов, нефрогенной анемией, вторичным гиперпаратиреозом, внескелетной кальцификацией, нарушением клиренса и ритма секреции гормонов.

ЦЕЛЬ. Оценить основные биохимические и гормональные показатели, а также структуру минеральных и костных нарушений у пациентов, получающих ЗПТ ПГД, до и после гемодиализа (ГД) с учетом наличия или отсутствия сахарного диабета (СД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли 40 пациентов с тХБП, находящихся на ЗПТ ПГД: 1-я группа — 24 пациента с СД 1 типа (СД1); 2-я — 16 пациентов без СД. Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень интактного паратгормона (иПТГ) до и после ГД был ниже в группе 1 ($p < 0,001$). Уровень щелочной фосфатазы был значимо выше в группе 2 ($p = 0,012$). В обеих группах до ГД была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию в 1-й группе — в 58,3%, во 2-й группе — в 43,7% случаев, $p = 0,366$) и гиперфосфатемии (в 66,7 и в 43,7% случаев соответственно, $p = 0,151$). Гипокальциемия после ГД в 1-й группе сохранялась в 14%, во 2-й группе — в 20% случаев ($p > 0,05$); гиперфосфатемия в 1-й группе полностью нивелировалась, во 2-й группе сохранялась в 7% случаев ($p = 0,417$). До сеанса ГД в группе 1 были значимо выше уровни эндогенного рецептора к конечному продукту гликирования (RAGE), глюкагона, иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола и глюкозы, чем после сеанса ГД ($p < 0,05$). Во 2-й группе после ГД значимо снизились уровни глюкагона, ИРИ и кортизола ($p < 0,05$), а уровень 3-нитротирозина значимо увеличился ($p = 0,026$). В 1-й группе фиброкальциноз клапанов сердца по данным Эхо-КГ и кальцификация артерий нижних конечностей по данным ультразвуковой доплерографии встречались чаще, чем во 2-й группе (42% vs 25%, $p < 0,001$ и 75% vs 37,5%, $p = 0,018$ соответственно (χ^2)). Компрессионные переломы встречались с одинаковой частотой в обеих группах (60%). Снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении отмечалось чаще в группе 1 (50% vs 18,8%), а остеопороз встречался чаще в группе 2 (68,8% vs 33,3%) ($p < 0,001$, χ^2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с СД1 имели повышенный риск почечной остеодистрофии с низким обменом костной ткани из-за ряда метаболических факторов, присущих СД. Низкий уровень ПТГ в группе 1 может отражать влияние СД на фосфорно-кальциевый обмен. В то же время динамика показателей фосфора и кальция во время процедуры ГД была аналогичной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: минеральные и костные нарушения; гиперпаратиреоз; сахарный диабет; гемодиализ; остеопороз; внескелетная кальцификация

THE STRUCTURE OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF THE 5TH DIALYSIS STAGE, TAKING INTO ACCOUNT THE PRESENCE OR ABSENCE OF A DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Irina S. Maganeva^{1*}, Anna K. Eremkina¹, Anastasiia P. Miliutina^{1,2}, Sergey A. Martynov¹, Anastasiia S. Severina¹, Rustam H. Salimkhanov¹, Madina I. Evloeva¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Marina V. Shestakova¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: In patients with end-stage CKD, receiving renal replacement therapy (RRT) with programmed hemodialysis (HD), the severity of complications is associated with metabolic disturbances: accumulation of uremic toxins, nephrogenic anemia, secondary hyperparathyroidism (SHPT), extraskeletal calcification, impaired clearance and rhythm of hormone secretion.

AIM: To evaluate the main biochemical and hormonal parameters, and manifestations of mineral bone disease (MBD) in patients receiving RRT with HD, before and after hemodialysis, taking into account the presence or absence of diabetes mellitus.



MATERIALS AND METHODS: We divided all patients receiving RRT with HD in two groups: #1 (n=24) — patients with DM, #2 (n=16) — patients without DM. All of them had their blood analyzed before and immediately after the HD. Data analysis was performed with the Statistica 13 (StatSoft, USA). A prognostically significant model was considered at $p < 0.05$.

RESULTS: The level of iPTH, both at baseline and after HD, was lower in group #1 ($p < 0.001$). The level of alkaline phosphatase (AP) was significantly higher in group #2 ($p = 0.012$). In both groups before HD, a high incidence of hypocalcemia was detected (according to albumin-corrected calcium in group #1 in 58.3%, in group #2 in 43.7% of cases, $p = 0.366$) and hyperphosphatemia (in 66.7% and in 43.7% of cases, respectively, $p = 0.151$). Hypocalcemia after HD in group #1 persisted in 14%, in group #2 — in 20% of cases ($p > 0.05$); hyperphosphatemia in group #1 was completely leveled, in group #2 it persisted in 7% of cases ($p = 0.417$). Prior to the HD session, group #1 had significantly higher levels of RAGE, glucagon, immunoreactive insulin (IRI), cortisol, and glucose than after the HD session ($p < 0.05$). In group #2, after HD, the levels of glucagon, IRI and cortisol significantly decreased ($p < 0.05$), and the level of 3-nitrotyrosine (3-HT) increased significantly ($p = 0.026$). In group #1, fibrocalcinoses of the heart valves according to ECHO and calcification of the arteries of the lower extremities according to ultrasonic dopplerography were more common than in group #2 (42% vs 25%, $p < 0.001$ and 75% vs 37.5%, $p = 0.018$, respectively). (χ^2). Compression fractures occurred with the same frequency in both groups (60%). A decrease in bone mineral density (BMD) to the level of osteopenia was noted more often in group #1 (50% vs 18.8%), and osteoporosis was more common in group #2 (68.8% vs 33.3%) ($p < 0.001$, χ^2).

CONCLUSION: The low level of PTH in group #1 may reflect the effect of diabetes on calcium-phosphorus metabolism. Patients with DM have an increased risk of renal osteodystrophy with a low bone turnover because of a number of metabolic factors inherent in diabetes. At the same time, the dynamics of phosphorus and calcium indicators during the HD procedure were similar.

KEYWORDS: mineral and bone disorders; hyperparathyroidism; diabetes mellitus; hemodialysis; osteoporosis; extraskeletal calcification

ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемия сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности (тХБП) неразрывно связана с нарастанием частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышением риска смертности. По последним данным, суммарно все виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получают более 2,5 млн человек в мире [1]. Наиболее доступными и распространенными видами ЗПТ остаются гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД). По данным регистра US Renal Data System (USRDS) (США), пациенты с СД преобладают среди лиц, находящихся на лечении ГД и ПД, и составляют 46,6 и 38,4% соответственно [2]. При этом ССЗ были зафиксированы у 77,3% пациентов, получавших ГД, и у 66,4% пациентов на ПД. У пациентов, перенесших трансплантацию почки, различные кардиоваскулярные нарушения отмечались в 54,8% [2]. В развитие и прогрессирование ССЗ при тХБП вносят свой вклад такие факторы риска, как накопление уремических токсинов, нефрогенная анемия, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и дефицит витамина D, внекостная кальцификация, нарушение нутритивного статуса, липидного обмена, клиренса и ритма секреции гормонов (инсулин, глюкагон, кортизол), изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, и, безусловно, нарушение обмена глюкозы [3–7]. Особенности проведения ГД (в том числе, невозможность выполнения гемофильтрации в непрерывном режиме), поздняя инициация ЗПТ на фоне значимых электролитных сдвигов, минеральных и костных нарушений (МКН), анемии, отека, артериальной гипертензии (АГ) [8, 9], длительный период ожидания трансплантации способствуют усугублению имеющихся осложнений и развитию новых.

Пациенты с СД, получающие лечение программным ГД (ПГД), имеют худший прогноз по сравнению с пациен-

тами без СД. Так, по данным Soleymanian T. и соавт., частота ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и стойкую хроническую сердечную недостаточность (ХСН), была существенно выше у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД (64% vs 28%), что в конечном итоге приводило к двукратному увеличению смертности при наличии патологии углеводного обмена [10]. Длительное воздействие гипергликемии в дебюте СД запускает ряд метаболических процессов (в частности, окислительный стресс (ОС)), формирование конечных продуктов гликирования (AGE), непосредственно приводящих к развитию сосудистых осложнений [11].

Сосудистая кальцификация (СК) является широко распространенным осложнением ХБП. Ее развитие ассоциировано с нарушением фосфорно-кальциевого обмена: ВГПТ, гиперкальциемия, гиперфосфатемия — ключевые факторы риска развития СК у пациентов на ГД. Среди пациентов с ХБП манифестация СК происходит, как правило, на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции. При этом распространенность кальцификации уже на додиализных стадиях ХБП составляет 79% [12], а при инициации диализа может достигать 100% случаев [13].

Почечная остеодистрофия (ПОД) с высоким костным обменом (фиброзный остеоит) превалирует при ХБП 3–4 стадии и при биопсии костей достигает 90% [14]. ПОД с низким костным обменом становится все более распространенной патологией при подавлении уровня паратгормона (ПТГ), в частности, у пациентов с СД. Фиброзный остеоит при ХБП 5Д встречается в 25–40% случаев, ПОД с низким костным обменом — в 40–60% случаев. При этом на долю адинамической костной болезни приходится до 20–40%, остеомалация встречается в 4–12%. Существуют исследования, показывающие, что СК значимо связана с риском позвоночных переломов, а переломы бедренной кости ассоциированы с двукратным увеличением смертности по сравнению с пациентами с аналогичным переломом без диализа [15, 16].

Трансплантация почки — оптимальный метод лечения тХБП. Необходимо отметить, что в последние годы прослеживается стойкая тенденция к увеличению числа трансплантаций органов (на 10–15% в год), а также повышению эффективности донорских и трансплантационных программ в Российской Федерации, в том числе для пациентов с СД [17]. Успешный исход трансплантации во многом зависит от состояния пациента, находящегося в листе ожидания, его рациональной подготовки, что, к сожалению, не всегда наблюдается среди пациентов с СД, получающих лечение программным ГД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить основные биохимические и гормональные показатели, а также структуру МКН у пациентов, получающих ЗПТ ПГД, до и после ГД с учетом наличия или отсутствия СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование пациентов проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование выполнялось в период с июля 2020 г. по декабрь 2021 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование вошли 40 пациентов с тХБП, находящихся на ЗПТ ПГД, которые были распределены по двум группам: в 1-ю включены 24 пациента с СД 1 типа (СД1); во 2-ю группу — 16 пациентов, находящихся на ЗПТ ПГД, без СД.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет включительно; ЗПТ ПГД; подписанное информированное согласие.

Дополнительным критерием включения в 1-ю группу явился СД1.

Критерии исключения (для обеих групп): тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ИБС, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность), ожирение II–III степени, СД 2 типа, гормонально-активные опухоли гипофиза, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, хирургические операции на почках и поджелудочной железе в анамнезе, паратиреоидэктомия в анамнезе, гипопаратиреоз, прием препаратов, влияющих на костный обмен, в день проведения процедуры (препараты кальция, фосфатбиндеры, деносумаб, бисфосфонаты, цинакальцет), онкологические заболевания, в том числе в анамнезе, перенесенное ОРВИ или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, тяжелые психические заболевания.

Дополнительным критерием исключения для 2-й группы было любое нарушение углеводного обмена.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Группы исследования формировались сплошным методом.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое проспективное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам проводился спектр диагностических мероприятий, включавший общеклиническое обследование (сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ))).

ГД проводился через артериовенозную фистулу, с частотой 3 раза в неделю, длительностью 4 ч, на аппарате Fresenius 5008 CorDiax, Германия.

До сеанса ГД и сразу после осуществлялся забор крови из кубитальной вены для анализа на интактный ПТГ (иПТГ), 3-нитротирозин (3-НТ), AGE и эндогенный рецептор к AGE (RAGE), глюкагон, иммунореактивный инсулин (ИРИ), кортизол, альбумин, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ)). До начала ГД также оценивались гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), 25(OH)D.

Инструментальное обследование включало эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ), дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДГ н/к), ангиосканирование (оценка пульсового давления, жесткости артериальной стенки — индекса аугментации, скорости пульсовой волны, индекса жесткости артерии), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию (DEXA) с оценкой трабекулярного индекса (TBS) кости, рентгенографию позвоночника по показаниям.

Методы

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови и мочи проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Определение уровня HbA_{1c} проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе BIO-RAD D10 с использованием стандартных наборов BIO-RAD.

Биохимические параметры сыворотки крови: кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), калий (РИ 3,5–5,1 ммоль/л), глюкоза (РИ 3,1–6,1 ммоль/л) исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Для исключения ложно заниженных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по формуле:

$$\text{общий кальций (ммоль/л)} = \text{измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л)} + 0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л}).$$

Определение иПТГ крови проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия); целевым уровнем считался показатель, не превышающий 2–9 норм от РИ локальной лаборатории (130–585 пг/мл для ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») в соответствии с рекомендациями KDIGO 2017 [18]. 25(OH)D (РИ 30–100 нг/мл) исследовался на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия).

Исследование уровней 3-НТ, AGE, RAGE проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных коммерческих наборов:

- AGE определяли в сыворотке крови набором Human AGE ELISA Kit (BIOSCIENCES);
- RAGE определяли в сыворотке крови набором Human RAGE (R&D SYSTEMS);
- 3-НТ определяли в плазме крови набором Nitrotyrosine ELISA kit (NucultBiotech).

Измерение оптической плотности ИФА наборов проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

Определение уровня ИРИ (РИ 2,6–24,9 мКЕ/мл), кортизола утром (РИ 171–536 нмоль/л) проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics).

Определение уровня глюкагона проводили методом ИФА с использованием стандартного коммерческого набора Mercodia Glucagon ELISA (Швеция).

Оценка эхографических характеристик сердца проводилась на аппарате PhilipsiE 33 (США).

УЗДГ н/к проводилась на аппарате Vivid E90 3249, ангиосканирование — на аппарате «Ангио-Скан 01».

МПК исследовалась с помощью DEXA на аппарате Lunar iDXA, США, с оценкой TBS кости с применением программного обеспечения Trabecular Index Score Software — TBS iNsignit.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции выполнялась по показаниям в случае снижения роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за жизнь (n=20; 5 человек из 1-й группы и 15 из 2-й группы).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест) или критерия Хи-квадрат (χ^2), при необходимости применялась поправка Йейтса, двух зависимых групп — с помощью критерия Вилкоксона. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера в зависимости от значений ожидаемых частот. Для сравнения качественных признаков использовался критерий Мак-Немара. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-

исследовательской работы, выписка из протокола заседания №1 от 25.01.17, выписка из протокола заседания №16 от 14.10.20 (внесение дополнений). Все пациенты подписали информированное согласие на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-ю группу включены 24 пациента с СД1 (12 мужчин и 12 женщин), медиана возраста составила 42,5 [36; 48] года; во 2-ю — 16 пациентов, находящихся на ЗПТ ПГД, без СД (мужчины и женщины, медиана возраста 37,5 [34; 58] года). Обе группы были сопоставимы по полу ($p=0,240$) и возрасту ($p=0,978$).

Для пациентов 1-й группы медиана длительности СД1 составила 30,5 года [20,75; 36,75], медиана HbA_{1c} — 8,95% [7,8; 9,7]. Медиана нахождения на ЗПТ ПГД для 1-й группы была 3,0 года [2,0; 8,0], а для 2-й — 5,0 лет [3,375; 8,5] ($p=0,066$).

В 1-й группе значения иПТГ более 585 пг/мл были зафиксированы в 8,3% случаев, менее 130 пг/мл — в 20,8% (5/24). После процедуры ГД в 1-й группе отмечалось значимое снижение уровня иПТГ (259,20 [191,00; 436,90] пг/мл vs 84,21 [43,13; 149,50] пг/мл $p<0,001$), а также повышение показателей кальциемии (для общего кальция 2,07 [2,02; 2,16] ммоль/л vs 2,38 [2,27; 2,52] ммоль/л, $p<0,001$; для альбумин-скорректированного кальция — 2,08 [2,03; 2,21] ммоль/л vs 2,40 [2,25; 2,46] ммоль/л, $p<0,001$), снижение уровня фосфора (1,58 [1,47; 1,89] ммоль/л vs 0,66 [0,62; 0,71] ммоль/л, $p<0,001$).

По сравнению с пациентами из 1-й группы во 2-й был выше уровень иПТГ как исходно (1542,5 [1183,0; 3041,5] пг/мл vs 261,2 [186,7; 459,5] пг/мл, $p<0,001$), так и после ГД (935,90 [516,40; 1608,00] пг/мл vs 84,21 [43,13; 149,50] пг/мл, $p<0,001$). Нецелевые значения иПТГ (более 585 пг/мл) во 2-й группе были зафиксированы в 87,5% случаев. Так же, как и в 1-й группе, уровень иПТГ значимо снижался после проведения процедуры ($p=0,002$). Альбумин-скорректированный кальций во 2-й группе до сеанса ГД был ниже, чем после (2,19 [2,08; 2,29] ммоль/л vs 2,41 [2,15; 2,50] ммоль/л, $p=0,084$), уровень фосфора до сеанса ГД составил 1,51 [1,18; 1,75] ммоль/л, после ГД — 0,76 [0,61; 0,88] ммоль/л ($p=0,001$). Уровень ЩФ был значимо выше в группе 2 (180 [128; 648] Ед/л vs 129 [96; 147] Ед/л, $p=0,012$). Динамика показателей фосфора и кальция в группах после процедуры ГД была схожей (табл. 1 и 2).

Группы не различались между собой по медианам уровней 25(ОН)D (15,4 [10,15; 21,05] нг/мл vs 15,6 [9,55; 19,65] нг/мл, $p=0,978$) (табл. 3). Тем не менее недостаточность витамина D чаще встречалась в 1-й группе (в 21,2% случаев), а дефицит — чаще во 2-й группе (81,25% случаев), хотя различие было незначимым ($p>0,05$). В обеих группах до ГД была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию в 1-й группе — в 58,3%, во 2-й группе — в 43,7% случаев, $p=0,366$) и гиперфосфатемии (в 66,7 и в 43,7% случаев соответственно, $p=0,151$). После ГД гиперфосфатемия в 1-й группе полностью нивелировалась, во 2-й группе сохранялась в 7% случаев ($p=0,417$). Гипокальциемия после ГД в 1-й группе сохранялась в 14%, во 2-й — в 20% случаев ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 1. Сравнительный анализ исследуемых параметров в группах до гемодиализа

Параметр	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
иПТГ, пг/мл	261,2 [186,7; 459,5]	1542,5 [1183,0; 3041,5]	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,08 [2,02; 2,22]	2,16 [2,05; 2,27]	0,313
Альбумин-скор. кальций, ммоль/л	2,08 [2,03; 2,26]	2,17 [2,09; 2,29]	0,320
Фосфор, ммоль/л	1,57 [1,41; 1,98]	1,51 [1,19; 1,85]	0,355
ЩФ, Ед/л	129 [96; 147]	180 [128; 648]	0,012
Глюкоза, ммоль/л	11,51 [7,63; 16,61]	6,53 [4,97; 6,93]	<0,001
AGE, пг/мл	349,3 [289,5; 394,1]	335,4 [291,7; 396,6]	0,956
RAGE, пг/мл	2658,07 [2054,62; 3605,84]	2926,783 [1956,30; 4130,59]	0,448
3-НТ, ммоль/л	0,231 [0,230; 1,888]	0,234 [0,230; 19,130]	0,333
Глюкагон, пмоль/л	0,484 [0,360; 0,542]	0,623 [0,422; 0,755]	0,155
ИРИ, мкЕ/мл	0,20 [0,20; 1,185]	23,76 [16,96; 38,56]	<0,001
Кортизол, нмоль/л	610,85 [434,95; 692,6]	527,2 [412,0; 730,3]	0,649

Примечание: иПТГ — интактный паратиреоидный гормон; ЩФ — щелочная фосфатаза; AGE — конечный продукт гликирования; RAGE — эндогенный рецептор к AGE; 3-НТ — 3-нитротирозин; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Таблица 2. Параметры фосфорно-кальциевого обмена в исследуемых группах после гемодиализа

Параметр	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
иПТГ, пг/мл	84,21 [43,13; 149,50]	935,90 [516,40; 1608,00]	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,38 [2,27; 2,52]	2,44 [2,19; 2,59]	0,810
Альбумин-скор. кальций, ммоль/л	2,40 [2,25; 2,46]	2,41 [2,15; 2,50]	0,974
Фосфор, ммоль/л	0,66 [0,62; 0,71]	0,76 [0,61; 0,88]	0,199

Примечание: иПТГ — интактный паратиреоидный гормон.

Таблица 3. Частота нарушений фосфорно-кальциевого обмена в группах

Параметр	Группа 1, % случаев	Группа 2, % случаев	p, χ^2	
Гипокальциемия	До сеанса ГД	58,3	43,75	0,366
	После сеанса ГД	14	20	1,000*
	p, Мак-Немар	0,343	0,183	
Гиперфосфатемия	До сеанса ГД	66,7	43,75	0,151
	После сеанса ГД	0	7	0,417**
	p, Мак-Немар	-	0,027	
Недостаточность витамина D	До сеанса ГД	21,2	6,25	0,205
Дефицит витамина D	До сеанса ГД	62,5	81,25	

Примечание: ГД — гемодиализ.

* χ^2 с поправкой Йейтса.

**Точный критерий Фишера, двусторонний.

Следует отметить, что во 2-й группе до ГД у 1 пациента была выявлена гиперкальциемия, сохраняющаяся и после ГД.

До сеанса ГД в группе 1 были значимо выше уровни RAGE, глюкагона, ИРИ, кортизола и глюкозы, чем после сеанса ГД ($p < 0,05$) (табл. 4).

Во 2-й группе после ГД, так же, как и в 1-й группе, значимо снизились уровни глюкагона, ИРИ и кортизола ($p < 0,05$), а уровень 3-НТ увеличился ($p = 0,026$) (табл. 5).

Структура МКН: сосудистая кальцификация и почечная остеодистрофия

Ожидается в 1-й группе фиброкальциноз клапанов сердца по данным Эхо-КГ и кальцификация артерий нижних конечностей по данным УЗДГ встречались чаще, чем во 2-й группе (42% vs 25%, $p < 0,001$ и 75% vs 37,5%, $p = 0,018$ соответственно (χ^2)). При проведении ангиосканирования кальцификация, определяемая по жесткости сосудистой стенки, встречалась чаще по сравнению

Таблица 4. Показатели регуляции углеводного обмена у пациентов 1-й группы до и после гемодиализа

Параметр	Группа 1, до ГД Me [Q1; Q3]	Группа 1, после ГД Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
Глюкоза, ммоль/л	11,51 [7,63; 16,61]	8,39 [6,65; 10,58]	0,007
AGE, пг/мл	349,3 [289,5; 394,1]	319,1 [250,3; 366,0]	0,255
RAGE, пг/мл	2658,07 [2054,62; 3605,84]	2966,56 [2348,88; 4117,27]	<0,001
3-НТ, нмоль/л	0,231 [0,230; 1,888]	0,233 [0,232; 13,425]	0,088
Глюкагон, пмоль/л	0,484 [0,360; 0,542]	0,220 [0,140; 0,360]	<0,001
ИРИ, мкЕ/мл	0,20 [0,20; 1,185]	0,20 [0,20; 0,65]	0,043
Кортизол, нмоль/л	610,85 [434,95; 692,6]	383,3 [243,55; 522,8]	0,004

Примечание: AGE — конечный продукт гликирования; RAGE — эндогенный рецептор к AGE; 3-НТ — 3-нитротирозин; ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГД — гемодиализ.

Таблица 5. Показатели регуляции углеводного обмена у пациентов 2-й группы до и после гемодиализа

Параметр	Группа 2, до ГД Me [Q1; Q3]	Группа 2, после ГД Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
Глюкоза, ммоль/л	6,53 [4,97; 6,93]	4,59 [4,145; 5,6]	0,148
AGE, пг/мл	335,4 [291,7; 396,6]	355,2 [255,0; 404,4]	0,255
RAGE, пг/мл	2926,78 [1956,30; 4130,59]	2992,12 [1769,80; 4246,40]	0,796
3-НТ, нмоль/л	0,234 [0,230; 19,130]	3,467 [0,232; 40,765]	0,026
Глюкагон, пмоль/л	0,623 [0,422; 0,755]	0,360 [0,140; 0,597]	0,041
ИРИ, мкЕ/мл	23,76 [16,96; 38,56]	4,935 [2,87; 11,835]	0,049
Кортизол, нмоль/л	527,2 [412; 730,3]	316,85 [178,35; 381]	0,001

Примечание: AGE — конечный продукт гликирования; RAGE — эндогенный рецептор к AGE; 3-НТ — 3-нитротирозин; ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГД — гемодиализ.

с УЗДГ и Эхо-КГ, и в 1-й группе была выявлена в 66,7% случаев (n=16), во 2-й группе — в 56,3% случаев (n=9) (p=0,505, χ^2).

Частоты компрессионных переломов позвоночника в группах были сопоставимы (в группе 1 — в 60% случаев (n=3), в группе 2 — в 60% случаев (n=9), p=1,000, точный критерий Фишера).

Снижение МПК до уровня остеопении отмечалось чаще в группе 1 (50% vs 18,8%), а остеопороз встречался чаще в группе 2 (68,8% vs 33,3%) (p<0,001, χ^2). Снижение МПК в проксимальном отделе позвоночника и в лучевой кости было значимо выражено во 2-й группе (табл. 6). По TBS группы не отличались (1,288 [1,239; 1,414] vs 1,255 [1,219; 1,328]; p=0,247, U-test).

Взаимосвязь показателей минерального обмена с гормонами, участвующими в регуляции углеводного обмена

До сеанса ГД в 1-й группе выявлена отрицательная корреляция между альбумином и глюкозой (r=-0,477,

p=0,019). В 1-й группе исходно гиперпаратиреоз был ассоциирован с кальцификацией по данным Эхо-КГ (r=0,501; p=0,013), высокий уровень ИРИ — со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника (r=0,499, p=0,032), гипергликемия — со снижением МПК в лучевой кости (r=0,504; p=0,017). 25(OH)D, как и ожидалось, имел сильную положительную корреляцию как с общим, так и с альбумин-скорректированным кальцием в обеих группах (для общего кальция: r=0,810; p<0,001 и r=0,567; p=0,022 для 1-й и 2-й групп соответственно; для альбумин-скорректированного кальция: r=0,783; p<0,001 и r=0,705; p=0,022 для 1-й и 2-й групп соответственно), а также с ИРИ во 2-й группе (r=0,515, p=0,041).

В 1-й группе после ГД снижение иПТГ было ассоциировано со снижением AGE (r=0,497; p=0,028); общий кальций положительно коррелировал с кортизолом (r=0,450; p=0,041). Отрицательная корреляция была отмечена между фосфором и RAGE (r=-0,455; p=0,038). Значимые корреляции в 1-й группе для маркеров контринсулярного ответа выявлены не были.

Таблица 6. Минеральная плотность костной ткани по данным рентгенденситометрии в исследуемых группах

Признак	Группа 1	Группа 2	p, U-test
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Поясничный отдел позвоночника (L1–L4), SD	-1,4 [-2,0; -0,7]	-2,15 [-3,4; -1,6]	0,022
Проксимальный отдел бедренной кости (total hip), SD	-1,85 [-2,3; -1,45]	-1,55 [-3,0; -0,9]	0,716
Лучевая кость (radius total), SD	-2,05 [-3,3; -1,0]	-3,5 [-4,2; -2,4]	0,041

Во 2-й группе до ГД гиперпаратиреоз ассоциировался с высоким уровнем ЩФ ($r=0,627$; $p=0,012$); общий кальций положительно коррелировал с кортизолом ($r=0,551$; $p=0,027$), ИРИ — с глюкозой ($r=0,747$; $p=0,001$), 3-НТ — с альбумином ($r=0,607$; $p=0,013$). Отрицательная корреляция была отмечена между 3-НТ и снижением МПК в проксимальном отделе бедренной кости ($r=-0,580$; $p=0,030$). 25(OH)D положительно коррелировал с ИРИ ($r=0,515$, $p=0,041$).

Так же, как и в 1-й группе, во 2-й после ГД отмечалась положительная корреляция между общим кальцием и кортизолом, но в данном случае связь была сильной ($r=0,739$; $p=0,002$). При коррекции общего кальция на альбумин связь с кортизолом сохранялась только во 2-й группе ($r=0,639$; $p=0,010$). После ГД во 2-й группе глюкоза положительно коррелировала с уровнем альбумин-скорректированного кальция ($r=0,519$; $p=0,043$). Во 2-й группе после ГД была выявлена сильная положительная корреляция между глюкозой и ИРИ ($r=0,724$; $p=0,002$), умеренная положительная корреляция AGE с 3-НТ ($r=0,604$; $p=0,013$). RAGE отрицательно коррелировал с глюкозой ($r=-0,510$; $p=0,043$), сохранялась положительная корреляция 3-НТ с альбумином ($r=0,604$; $p=0,013$).

ОБСУЖДЕНИЕ

МКН при ХБП во многом определяют прогноз у пациентов на ГД. Известно, что сосуществование сосудистых факторов риска и МКН представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП.

При почечной недостаточности наблюдается нарушение минерального гомеостаза с изменением концентрации фосфора, кальция, иПТГ. В обеих исследуемых группах до ГД была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию в 1-й группе в 58,3%, во 2-й — в 43,7% случаев, $p=0,366$) и гиперфосфатемии (в 66,7% и в 43,7% случаев соответственно, $p=0,151$), которые после ГД были устранены в большинстве случаев. Динамика показателей фосфора и кальция после процедуры ГД была схожей. Учитывая отсутствие возможности постоянной гемодиализации необходимо корректировать данные нарушения с помощью диеты, а также путем назначения лекарственных препаратов и коррекции режима ГД.

В 1-й группе отмечался более низкий уровень иПТГ исходно, а также после процедуры ГД, что может отражать влияние самого СД на фосфорно-кальциевый обмен. В нашем исследовании HbA_{1c} в 1-й группе составил 8,95 [7,75; 9,75]%, что отражает преимущественно нецелевые показатели гликемии у пациентов с СД1. Выявленная нами в 1-й группе до сеанса ГД отрицательная корреляция между альбумином и глюкозой ($r=-0,477$; $p=0,019$) может быть связана с более низким уровнем альбумина ввиду белково-энергетической недостаточности у пациентов на ГД, с одной стороны, и отражать процессы гликирования белковых молекул — с другой. Гипергликемия и возникающее активное гликирование белковых молекул у пациентов с СД являются основной причиной дегградации белков с формированием AGE, а при уремии отмечается их активное накопление [19].

Гипергликемия оказывает супрессивное влияние на секрецию иПТГ [20], что объясняет достаточно высокий риск развития адинамической костной болезни (АКБ) у больных СД1, получающих ГД, и требует тщательного наблюдения за показателями в динамике на фоне терапии. Гипергликемия приводит к ингибированию дифференцировки остеобластов и образования костной ткани как напрямую, так и косвенно, повышая синтез склеростина и снижая экспрессию RANKL в остеоцитах, что замедляет костное ремоделирование. Известно, что у пациентов с СД повышается риск развития ПОД с низким уровнем костного обмена, обусловленный воздействием ряда метаболических факторов, присущих СД [21]. Так, в 1-й группе настоящего исследования МПК была в целом выше, чем во 2-й группе, и чаще характеризовалась остеопенией. При этом частота компрессионных переломов была достаточно высокой и достигала 60%, что свидетельствует о необходимости проведения рентгенографии позвоночника несмотря на «удовлетворительные» значения МПК при рентгенденситометрии. Во 2-й группе в 2 раза чаще встречалось снижение МПК до уровня остеопороза ($p<0,001$, χ^2), при этом наибольшее снижение МПК было отмечено в позвоночнике и в лучевой кости. Гиперпаратиреоз в данном случае был более выраженным и ассоциировался с высоким уровнем ЩФ ($r=0,627$; $p=0,012$). Таким образом, в нашем исследовании для пациентов с ВГПТ на ГД без СД показатели наиболее соответствовали ПОД с высоким костным обменом. По данным KDIGO 2017, поддержание уровня иПТГ в пределах от 2 до 9 норм превышения верхней границы референсного интервала лаборатории способствует костному ремоделированию [18].

Витамин D играет важную роль в регуляции гомеостаза кальция, что подтверждается выявленной положительной корреляцией 25(OH)D как с общим, так и с альбумин-скорректированным кальцием в обеих группах, а также в регуляции уровней фосфора и ПТГ, метаболизма костной ткани. С другой стороны, помимо классических эффектов на минеральный обмен, витамин D вовлечен во множество других физиологических процессов. Исследования показывают обратную зависимость между уровнем витамина D и ССЗ как в общей популяции [22], так и среди больных с ХБП [23]. Кроме того, существует более высокая распространенность дефицита витамина D в популяции ХБП [24]. Более низкие уровни $1,25(OH)_2D$, характерные для больных с ХБП, ассоциированы с усилением коронарного кальциноза [25], предполагая независимую от уровня иПТГ связь между уровнем витамина D и выживаемостью. M. Teng и соавт. [26] в ретроспективном когортном исследовании пациентов на ГД ($n=51\ 037$) показали, что прием препаратов витамина D, по сравнению с его отсутствием, был ассоциирован с лучшими показателями двухлетней выживаемости. В нашем исследовании суммарно дефицит и недостаточность витамина D в 1-й группе встречались в 91,7% случаев ($n=22$), во 2-й группе — в 87,5% случаев ($n=14$). В обеих группах, как и ожидалось, была выявлена сильная взаимосвязь низкого уровня витамина D с низким уровнем кальция. Учитывая «неклассические» эффекты витамина D, в том числе направленные на сердечно-сосудистую систему, профилактику прогрессирования

осложнений ХБП, современное руководство KDIGO 2017 указывает на необходимость исходного определения уровня 25(OH)D всем пациентам с ХБП независимо от ее стадии и на дальнейшее восполнение дефицита/недостаточности витамина D по принципам, утвержденным для общей популяции [18].

После ГД во 2-й группе отмечена положительная корреляция 25(OH)D с ИРИ ($r=0,515$; $p=0,041$). Известно, что витамин D воздействует на β -клетки поджелудочной железы: увеличивает секрецию инсулина путем уменьшения апоптоза β -клеток, модуляции кальциевых потоков в β -клетках, регуляции функции кальбиндина, а в жировой ткани стимулирует экспрессию инсулиновых рецепторов, увеличивая чувствительность к инсулину [27]. Результаты трех метаанализов указывают на более низкие уровни 25(OH)D у пациентов с СД1 в сравнении с контролем [27–30]. У лиц с СД1 также отмечена более высокая в сравнении с контролем потеря витамин D-связывающего белка с мочой и метаболитов витамина D (25(OH)D и 1,25(OH)₂D), прогрессирующая при увеличении длительности СД и выраженности альбуминурии [31]. В работе Collette С. и соавт. при оценке метаболизма витамина D у лиц с СД1, получающих инсулинотерапию в различных режимах, сделано предположение о возможном стимулирующем эффекте инсулина в отношении 25-гидроксилазы, так как у лиц, получавших инсулинотерапию путем интраперитонеальной инфузии инсулина и имеющих более высокую концентрацию инсулина в портальной вене, отмечались более высокие уровни 25(OH)D, но идентичные уровни 1,25(OH)₂D в сравнении с получавшими подкожные инъекции инсулина [32].

Не вызывает сомнения, что ГД влияет на гомеостаз глюкозы. Отмечено, что при ГД снижаются регулирующие глюкозу гормоны, такие как инсулин и глюкагон [33]. В нашем исследовании гипогликемия во время ГД была зафиксирована у 2 пациентов с СД1. Низкие концентрации глюкозы в диализате вызывают диффузию глюкозы из плазмы в диализат посредством градиента концентрации, что может приводить к гипогликемии [34], а постпрандиальная гипергликемия может быть ассоциирована не только с выведением инсулина при ГД, анурией, а также секрецией контринсулярных гормонов [4]. При СД1 имеет место глубокое анатомическое и функциональное нарушение внутриостровковых взаимоотношений между α - и β -клетками, вызывающее потерю перекрестных сигналов, таких как снижение внутриостровкового инсулина во время гипогликемии. Это событие приводит к притупленному или даже отсутствующему ответу глюкагона на гипогликемию даже в течение первого года после постановки диагноза СД. Потеря реакции глюкагона на гипогликемию у людей с СД1, по-видимому, является «избирательным» сниженным ответом α -клеток на глюкозный стимул. При СД наблюдается двойная островковая аномалия: дефицит секреции инсулина в ответ на гипергликемию и секреции глюкагона в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. Последний дефект увеличивает риск гипогликемии во время процедуры ГД.

Разные стимулы запускают разные паттерны активности кальция в α -клетке. В литературе отмечено, что

реакция α -клетки в виде секреции глюкагона в ответ на воздействие глюкозы бимодальная: в то время как при низком уровне глюкозы существует положительная корреляция между содержанием ионов кальция в α -клетке и секрецией, при высоком уровне глюкозы уровень кальция в α -клетке не связан с ее секреторной активностью [35]. Внеклеточный кальций может быть необходим как фактор, повышающий чувствительность α -клеток поджелудочной железы к глюкозе. При длительном воздействии низкой концентрации глюкозы накопление внутриклеточного кальция может оказывать тормозящее действие по принципу обратной связи на секреторные процессы [36]. Гипергликемия вызывает гораздо более медленный метаболический ответ: проходит несколько минут, прежде чем стимул трансформируется в повышение уровня кальция и снижение секреции глюкагона.

Ионы кальция оказывают существенное влияние на β -клетки. Несмотря на гетерогенность β -клеток, они демонстрируют удивительно синхронный и точный ответ на индуцированное глюкозой изменение активности кальция, при этом соседние β -клетки склонны действовать как единое целое. Кальций способствует переносу секреторных гранул к периферии клетки и последующему выделению инсулина в межклеточное пространство, а затем в кровь [37].

Уровень глюкозы плазмы у пациентов, имеющих тенденцию к гипогликемии, поддерживается посредством повышения секреции контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, АКТГ и кортизол [8]. Способность к гликогенолизу и глюконеогенезу также может быть снижена у пациентов на ГД. В нашем исследовании в обеих группах пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы после процедуры ГД, обусловленное главным образом диффузией глюкозы по градиенту концентраций в диализат. Это сопровождалось соответствующим снижением ИРИ, а также контринсулярных гормонов. При этом у пациентов без СД ответ на снижение уровня глюкозы был сохранен, в отличие от пациентов с СД1, что подтверждают выявленные нами во 2-й группе корреляции между ИРИ и глюкозой, а также глюкозой и кортизолом. Это обуславливает крайне высокий риск гипогликемии во 2-й половине процедуры ГД как одной из причин сердечно-сосудистых событий, определяющей экстремально высокий риск у пациентов с СД1. У пациентов во 2-й группе корреляция между кальцием и кортизолом была сильнее, что также объясняется сохраненным контринсулярным ответом по сравнению с 1-й группой.

СК является широко распространенным осложнением ХБП. Исследование The Hemodialysis study (HEMO) с участием 1846 человек (из них 46% были с СД) показало, что 40% пациентов с ХБП на этапе инициации диализной терапии уже имеют ССЗ, а причиной 63% случаев госпитализаций пациентов, находящихся на лечении диализом, явились заболевания коронарных артерий [38]. Наличие СД и декомпенсация углеводного обмена у пациентов на ГД в значительной степени определяют больший риск ССЗ, в том числе развития кальцификации, вне зависимости от наличия МКН и продолжительности гемодиализа. У пациентов

на ГД с СД фиброкальциноз клапанов сердца по данным Эхо-КГ и кальцификация артерий нижних конечностей по данным УЗДГ встречались чаще, чем в группе без СД, а при проведении ангиосканирования кальцификация диагностирована в одинаковом проценте случаев у обеих групп.

Вследствие воздействия различных механизмов у пациентов на ГД в целом отмечается активизация процессов неферментативного гликирования белков, что отражает статистически значимо более высокий уровень AGE с сопутствующим увеличением уровней циркулирующих RAGE, значимо ассоциированные с ССЗ вне зависимости от предсуществующего СД. Это подтверждает прогностическую роль AGE и RAGE у пациентов на ГД вне зависимости от причины ХБП в отношении сердечно-сосудистого риска [39]. При СД накопление активных форм кислорода приводит к активации AGE/RAGE. Активация передачи сигнала AGE/RAGE, в том числе, запускает кальцификацию сосудов *in vitro* и *in vivo* [40]. У пациентов с ХБП повышение процессов ОС является ключевой характеристикой уремического состояния, что в значительной степени ассоциировано с повышенной СК [41]. В нашей работе были получены статистически значимые корреляции уровня иПТГ с AGE в группе пациентов без СД, отражая четкую взаимосвязь данных процессов. При сравнении групп по показателям AGE и RAGE выявлены статистически значимые различия в группе пациентов с СД1 до и после сеанса ГД (уровень RAGE повышался после сеанса ГД, AGE снижался). В группе пациентов без СД по RAGE тенденция была сходной, но не достигала статистической значимости, возможно, ввиду меньшего объема выборки, со стороны AGE наблюдалось даже некоторое их повышение. При сравнении групп пациентов между собой статистически значимых различий получено не было, что может являться отражением того факта, что само по себе наличие тХБП и проведение ГД являются основными факторами, определяющими активность процессов ОС и формирования AGE. В 1-й группе нами выявлена отрицательная корреляция между фосфором и RAGE ($r=-0,455$; $p=0,038$). Гиперфосфатемия снижает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов и усиливает воспаление и сосудистый фиброз из-за нарушения баланса AGE/RAGE, снижает антиоксидантные эффекты. Диета с низким содержанием фосфатов, применение фосфат-биндеров и, в итоге, нормализация уровня фосфора приводят к улучшению сосудистой функции [42].

3-НТ — конечный продукт реакции между пероксинитритом и свободным тирозином или белками, содержащими тирозин по данным исследований, отражающий именно диабетические осложнения. Повышение его уровня ассоциировано с развитием атеросклероза [11]. В нашем исследовании более высокий уровень 3-НТ отмечался во 2-й группе после ГД ($p=0,026$), что отражает напряженность процессов ОС.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования выступают малые объемы выборок пациентов в группах, что могло сыграть роль в отсутствии четких связей между главными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терминальная стадия ХБП, как и сама процедура ГД, способствует формированию значимых метаболических нарушений, в том числе дезорганизации кальций-фосфорного и углеводного обмена. Для пациентов с СД характерны более низкие значения иПТГ исходно, как до, так и после процедуры ГД, что может отражать влияние хронической гипергликемии на функцию паратиреоцитов и способствовать более частому развитию ПОД с низким обменом. Для диагностики костных нарушений у пациентов на ГД, особенно при сочетании с нарушениями углеводного обмена, показано дополнительное проведение рентгенографии, так как частота компрессионных переломов может достигать 60%. Наличие СД и декомпенсация углеводного обмена у пациентов на ГД в значительной степени определяют больший риск ССЗ, в том числе внескелетной кальцификации клапанов и периферических крупных артерий, вне зависимости от наличия МКН и продолжительности ГД. При сравнении групп пациентов по ключевым гормонам, участвующим в регуляции углеводного обмена, статистически значимых различий получено не было, что может являться отражением того факта, что само по себе наличие тХБП и проведение ГД являются основными факторами, определяющими активность процессов ОС и формирования конечных продуктов гликирования. Требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов, в том числе имеющих различные степени компенсации углеводного обмена, для уточнения выявленных ассоциаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Маганева И.С. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Еремкина А.К. — анализ данных и литературы, написание текста статьи; Милютин А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Мартынов С.А. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных; Северина А.С. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Салимханов Р.Х. — сбор, анализ и интерпретация данных; Евлоева М.И. — сбор, анализ и интерпретация данных; Шамхалова М.Ш. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты публикации, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в данном исследовании, а также сотрудникам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», участвовавшим в лечении и обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Wetmore JB. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(4S1):A7–A8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>
- Jorgensen MB, Idorn T, Knop FK, et al. Clearance of glucoregulatory peptide hormones during haemodialysis and haemodiafiltration in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):513–520. doi: <https://doi.org/10.1093/NDT/GFU327>
- Durantoni F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1258–1270. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011112175>
- Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1894–1900. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000019900.87535.43>
- Assiri A, Kamel HFM, Alrefai A. Critical Appraisal of Advanced Glycation End Products (AGEs) and Circulating Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Predictive Biomarkers for Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *Med Sci (Basel, Switzerland)*. 2018;6(2):38. doi: <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6020038>
- Byon CH, Chen Y. Molecular Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Link between Bone and the Vasculature. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(4):206. doi: <https://doi.org/10.1007/S11914-015-0270-3>
- Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):302–313. doi: <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2015.38>
- Nakao T, Inaba M, Abe M, et al. Best Practice for Diabetic Patients on Hemodialysis 2012. *Ther Apher Dial*. 2015;19(S1):40–66. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12299>
- Soleymanian T, Kokabeh Z, Ramaghi R, et al. Clinical outcomes and quality of life in hemodialysis diabetic patients versus non-diabetics. *J Nephropathol*. 2017;6(2):81. doi: <https://doi.org/10.15171/JNP.2017.14>
- Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410–415. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2008-1824>
- Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):654–666. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07450714>
- Мокрышева Н.Г., Егшатын Л.В. *Минерально-костный обмен при хронической болезни почек. Монография*. — М.: МИА; 2020. [Mokrysheva NG, Egshatyan LV. *Mineral'no-kostnyj obmen pri hronicheskoy bolezni pochek. Monografija*. Moscow: MIA; 2020. (In Russ.)].
- Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — Т. 13. — №2. — С. 18–22. [Rozhinskaya LY, Egshatyan LV. *Patologiya kostnoy sistemy pri vtorichnom giperparatireoze u patsientov s terminal'noystadiy khronicheskoy bolezni pochek na zamestitel'noy pochechnoy terapii (gemodializ) (obzor literaturey)*. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(2):18–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010218-22>
- Rodríguez-García M, Naves M, Cannata-Andina J. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol*. 2005;18:458–463.
- Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2005;3(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-005-0021-y>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2020. — Т. 22. — №2. — С. 8–34. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>
- Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, et al. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, et al. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J*. 2003;375(3):581–592. doi: <https://doi.org/10.1042/bj20030763>
- Бирагова М.С., Глазунова А.М., Шамхалова М.Ш., и др. Роль нарушений минерального и костного обмена в развитии и прогрессировании кардиальной и почечной патологии у больных с длительным течением сахарного диабета 1-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №5. — С. 16–24. [Biragova MS, Glazunova AM, Shamkhalova MS, et al. The role of mineral and bone metabolism disorders in the development and progression of cardiac and renal pathology in the patients presenting with long-lasting type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(5):16–24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359516-24>
- Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes*. 2019;10(8):421–445. doi: <https://doi.org/10.4239/WJD.V10.I8.421>
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340–1349. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>
- Inaguma D, Nagaya H, Hara K, et al. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(2):126–131. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-007-0023-4>
- Baker LRI, Abrams SML, Roe CJ, et al. 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. *Kidney Int*. 1989;35(2):661–669. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1989.36>
- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation*. 1997;96(6):1755–1760. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.6.1755>
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1115–1125. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070573>
- Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Vitamin D status, calcium intake and risk of developing type 2 diabetes: an unresolved issue. *Nutrients*. 2019;11(3):642. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030642>
- Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: A meta-analysis. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1591–1594. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9198>
- Feng R, Li Y, Li G, et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e71–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.008>
- Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(5):1059–1067. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500937>
- Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 82–87. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):82–87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>
- Colette C, Pares-Herbutte N, Monnier L, et al. Effect of different insulin administration modalities on vitamin D metabolism of insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res*. 1989;21(1):37–41. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1009144>
- Jørgensen MB, Idorn T, Knop FK, et al. Clearance of glucoregulatory peptide hormones during haemodialysis and haemodiafiltration in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):513–520. doi: <https://doi.org/10.1093/NDT/GFU327>

34. Ben-David E, Hull R, Banerjee D. Diabetes mellitus in dialysis and renal transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12(3):2042018821104866. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018821104866>
35. Kalkhoff RK, Siegesmund KA. Fluctuations of calcium, phosphorus, sodium, potassium, and chlorine in single alpha and beta cells during glucose perfusion of rat islets. *J Clin Invest.* 1981;68(2):517-524. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI110283>
36. Leclercq-Meyer V, Marchand J, Malaisse WJ. Calcium dependently of glucagons release: its modulation by nutritional factors. *Am J Physiol.* 1979;236(2):E98-E104. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo>
37. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). — М.: «Медицина»; 2002. — 751 с. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. *Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinyh zabolevanij (rukovodstvo)*. Moscow: «Medicina»; 2002. — 751 p. (In Russ.)].
38. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-2389. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x>
39. Assiri A, Kamel HFM, Alrefai A. Critical appraisal of advanced glycation end products (AGEs) and circulating soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictive biomarkers for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):38. doi: <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6020038>
40. Tada Y, Yano S, Yamaguchi T, et al. Advanced glycation end products-induced vascular calcification is mediated by oxidative stress: functional roles of NAD(P)H-oxidase. *Horm Metab Res.* 2013;45(4):267-272. doi: <https://doi.org/10.1055/S-0032-1329965>
41. Byon CH, Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: The link between bone and the vasculature. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4):206. doi: <https://doi.org/10.1007/S11914-015-0270-3>
42. Asenjo-Bueno A, Alcalde-Estévez E, El Assar M, et al. Hyperphosphatemia-Induced Oxidant/Antioxidant Imbalance Impairs Vascular Relaxation and Induces Inflammation and Fibrosis in Old Mice. *Antioxidants.* 2021;10(8):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10081308>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маганева Ирина Сергеевна**, врач-эндокринолог [Irina S. Maganeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0067-3622>; eLibrary SPIN: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Anna K. Eremkina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Miliutina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Мартынов Сергей Андреевич, д.м.н. [Sergey A. Martynov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2257-3224>; eLibrary SPIN: 6231-2450; e-mail: smartynov@inbox.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Салимханов Рустам Халилович [Rustam Kh. Salimkhanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Евлоева Мадина Иссаевна [Madina I. Yevloyeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Маганева И.С., Еремкина А.К., Милютин А.П., Мартынов С.А., Северина А.С., Салимханов Р.Х., Евлоева М.И., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Структура минеральных и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек 5 диализной стадии с учетом наличия или отсутствия сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 512-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12958>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maganeva IS, Eremkina AK, Miliutina AP, Martynov SA, Severina AS, Salimkhanov RH, Evloyeva MI, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Mokrysheva NG. The structure of mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease of the 5th dialysis stage, taking into account the presence or absence of a diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(6):512-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12958>