

# Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом на программном гемодиализе

К.Г. Лобанова, А.С. Северина, С.А. Мартынов, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Достижение стабилизации показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом (СД), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) с помощью программного гемодиализа (ГД), является существенной проблемой в эндокринологии. Это связано с наличием у данной когорты пациентов множества факторов, влияющих на уровень гликемии, фармакокинетику лекарственных средств, эффективность контроля гликемии. На данный момент наиболее эффективным методом контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа (СД2) на ГД является инсулинотерапия в базис-болюсном режиме аналогами человеческих инсулинов. Применение пероральных сахароснижающих препаратов существенно ограничено. Гликированный гемоглобин (HbA1c) остается основным параметром контроля гликемии. Одновременное использование суточного мониторинга гликемии позволяет оценить истинное состояние углеводного обмена и проводить своевременную коррекцию терапии с целью достижения целевых показателей гликемии и минимизации риска развития гипогликемических эпизодов. В настоящее время описаны другие маркеры контроля гликемии, такие как гликированный альбумин и фруктозамин. Однако в рутинной практике на данный момент эти показатели не используются из-за отсутствия достаточной доказательной базы возможности их применения у данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** терминальная почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гемодиализ, сахарный диабет, гипогликемия, гликированный гемоглобин, гликированный альбумин, фруктозамин, инсулинотерапия, инсулин, суточное мониторирование гликемии.

**Для цитирования:** Лобанова К.Г., Северина А.С., Мартынов С.А. и др. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом на программном гемодиализе. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 124–134. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000352

## Glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis

K.G. Lobanova, A.S. Severina, S.A. Martinov, M.Sh. Shamkhalova, M.V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Achievement of stabilization of carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus, receiving renal replacement therapy with hemodialysis, is a significant problem in endocrinology. It has to do with multiple factors of this cohort of patients, which affect the level of glycemia, pharmacokinetic of drugs, the efficiency of glycemic control. At the moment, the most efficiency method of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis is insulin therapy in the basis-bolus regime by analogues of human insulin. The use of oral hypoglycemic agents is significantly limited. The hemoglobin A1c (HbA1c) remains the main parameter of glycemic control. The simultaneous use of continuous glucose monitoring allows to reveal the true level of glucose of the blood and to carry out the timely correction of therapy in order to achieve targets for glycemic control and to decrease the risk of hypoglycemic episodes. At the moment other glycemic control markers such as glycated albumin and fructosamine are described. However, in routine practice at the moment these indicators are not used due to the lack of sufficient evidentiary base of their use in this cohort of patients.

**Keywords:** terminal renal failure, chronic kidney disease, hemodialysis, diabetes mellitus, hypoglycemia, glycated hemoglobin, glycated albumin, fructosamine, insulin, insulin therapy, continuous glucose monitoring.

**For citation:** Lobanova K.G., Severina A.S., Martinov S.A., et al. Glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (10): 124–134. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000352

ГА – гликированный альбумин  
ГД – гемодиализ  
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИР – инсулинорезистентность  
СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1-го типа  
СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМГ – суточное мониторирование гликемии  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ХБП – хроническая болезнь почек  
HbA1c – гликированный гемоглобин

## Введение

У пациентов с сахарным диабетом (СД) хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из ведущих осложнений. По данным Федерального регистра СД, у 23% пациентов с СД 1-го типа (СД1) и у 6,9% пациентов с СД 2-го типа (СД2) регистрируется ХБП, из которых доля пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) составляет 13% [1].

Основным видом ЗПТ является программный гемодиализ (ГД). По данным регистра Российского диализного общества,

количество больных, получающих терапию ГД, составляет 33,4 тыс. человек [2], 13,8% из них – пациенты с СД [1].

ГД – это способ очистки крови от уремических токсинов и избытка жидкости, накапливающихся в организме при снижении фильтрационной и выделительной функций почек. Процесс очистки крови основан на законах осмоса и диффузии. Диализатор осуществляет основную функцию почек – фильтрацию, однако вернуть обратно в кровь необходимые организму вещества, подобно реабсорбирующей функции почек, невозможно. Все мембраны обладают

практически одинаковой способностью удалять низкомолекулярные соединения, такие как мочевина, креатинин, мочевая кислота, калий, натрий. Учитывая, что поры в диализаторе имеют размеры до 1000 Да, а молекулярная масса глюкозы – 180 Да, во время проведения процедуры ГД возможно изменение уровня глюкозы в крови [3]. Это подтверждают практические данные: многие пациенты с СД, получающие лечение программным ГД, имеют выраженные колебания гликемии во время процедуры ГД, обусловленные влиянием различных факторов. Вследствие этого достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с СД, получающих лечение ГД, крайне затруднено.

### Факторы, влияющие на изменение уровня глюкозы в крови у пациентов на ГД

По мере прогрессирования хронической почечной недостаточности отмечается рост резистентности периферических тканей к инсулину. Это связано с действием уремических токсинов (деструкция мышечных белков, нарушение способности миоцитов потреблять глюкозу под действием инсулина, развитие метаболического ацидоза), поддержанием персистирующей воспалительной реакции (что отражается повышением в крови уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) [4], развитием вторичного гиперальдостеронизма [5].

После инициации терапии ГД в связи со снижением уровня уремических токсинов и ацидоза инсулинорезистентность (ИР) несколько снижается, но не исчезает полностью, так как сохраняются такие факторы, как хроническое воспаление и вторичный гиперальдостеронизм [4, 5].

Вторичный гиперальдостеронизм – неотъемлемая составляющая ХБП, возникающая в связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, конечным продуктом которой является альдостерон. Блокада рецепторов альдостерона приводит к снижению ИР у пациентов с хронической почечной недостаточностью; кроме того, имеется прямая зависимость между уровнем альдостерона и индексом НОМА [5]. Такой феномен, возможно, объясняется вероятным участием альдостерона в передаче сигнала через инсулиновый рецептор внутриклеточным структурам, нарушением калий-зависимого синтеза инсулина бета-клетками поджелудочной железы и инактивацией протеинкиназы, участвующей в синтезе и секреции инсулина [5].

Во время проведения процедуры ГД происходит «утилизация» накопившихся в междиализные дни уремических токсинов. Это приводит к снижению резистентности периферических тканей к инсулину после проведения процедуры ГД, что способствует снижению потребности в инсулине в последующие 24 ч [6]. По данным исследования M.J. Sudha и соавт. (диализат не содержал глюкозу), через 2 ч после процедуры ГД уровень глюкозы в крови снижался в среднем

в 7 раз [6]. Подтверждением этого является более раннее исследование E. Sobngwi и соавт., в котором продемонстрировано снижение потребности в базальном инсулине на 25% в последующие 24 ч после проведения процедуры ГД у пациентов с СД [7]. Представленные данные могут указывать на необходимость использования различных доз сахароснижающих препаратов, в особенности инсулина, в диализные и междиализные дни [6].

В связи с тем что процесс ГД основан на законах диффузии и осмоса, а глюкоза имеет низкую молекулярную массу (180 Да), она способна проходить через поры диализатора (размер которых может составлять до 1000 Да). По законам диффузии и осмоса, молекулы движутся из области большей концентрации в область меньшей концентрации. Вследствие этого наблюдаются следующие закономерности: чем выше гликемия перед началом процедуры диализа, тем сильнее снижается уровень глюкозы в крови во время ГД; чем больше содержится глюкозы в диализате, тем медленнее снижается уровень глюкозы в крови, и наоборот, если диализат не содержит глюкозу, снижение уровня глюкозы в крови максимально [4, 8].

В настоящее время в России и в других странах используются диализаты с концентрацией глюкозы 5,5–10,0 ммоль/л, в связи с тем что отсутствие глюкозы в диализате приводит к тяжелым гипогликемиям у пациентов с СД во время процедуры. Учитывая правило градиента концентрации, при ГД с концентрацией глюкозы в диализате 5,5 ммоль/л после проведения процедуры гликемия должна быть не ниже 5,5 ммоль/л, однако это не всегда так. Дело в том, что в норме по мере снижения уровня гликемии происходит активация процессов гликогенолиза и глюконеогенеза для того, чтобы поддержать необходимый уровень глюкозы в крови. Процесс глюконеогенеза может проходить в печени, почках, эритроцитах и клетках моноцитарно-макрофагальной системы. При почечном глюконеогенезе синтезируется около 20% образующейся в организме глюкозы [9]. Важно, что гипогликемия способствует именно почечному глюконеогенезу. Данный процесс происходит в почечной коре, следовательно, при снижении количества клубочков происходит снижение глюконеогенеза, что ведет к недостаточной продукции глюкозы [4]. Кроме того, существует предположение, что во время проведения процедуры ГД изменяется рН эритроцитов и глюкоза поступает внутрь эритроцитов [4].

Прерывистая сущность гемодиализа, приводящая к стремительным изменениям внеклеточного объема жидкости, концентрации растворенных в крови веществ и осмоляльности плазмы, может вести к непредсказуемому результату после введения сахароснижающих средств (прежде всего, инсулина). Считается, что во время проведения процедуры ГД часть инсулина адсорбируется на мембране диализатора. Адсорбция инсулина связана, скорее всего, с электростатическим взаимодействием между мембранами и инсулином, а также с гидрофобными взаимодействиями. Однако у пациентов с СД2 изменение уровня инсулина в плазме во время ГД связано не только с элиминацией инсулина с помощью диализатора, но и с нарушением секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы в ответ на колебания уровня глюкозы в крови из-за нарушения механизма отрицательной обратной связи [4, 8].

#### Сведения об авторах:

*Северина Анастасия Сергеевна* – к.м.н., с.н.с., врач-эндокринолог отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета «НМИЦ эндокринологии»

*Мартынов Сергей Андреевич* – д.м.н., в.н.с., врач-нефролог, зав. кабинетом экстракорпоральных методов лечения почечной патологии «НМИЦ эндокринологии»

*Шамхалова Минара Шамхаловна* – д.м.н., зав. отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета «НМИЦ эндокринологии»

*Шестакова Марина Владимировна* – д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

#### Контактная информация:

*Лобанова Кристина Геннадьевна* – клинический ординатор; тел: +7(915)490-76-32; e-mail: miss.sapog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3656-0312

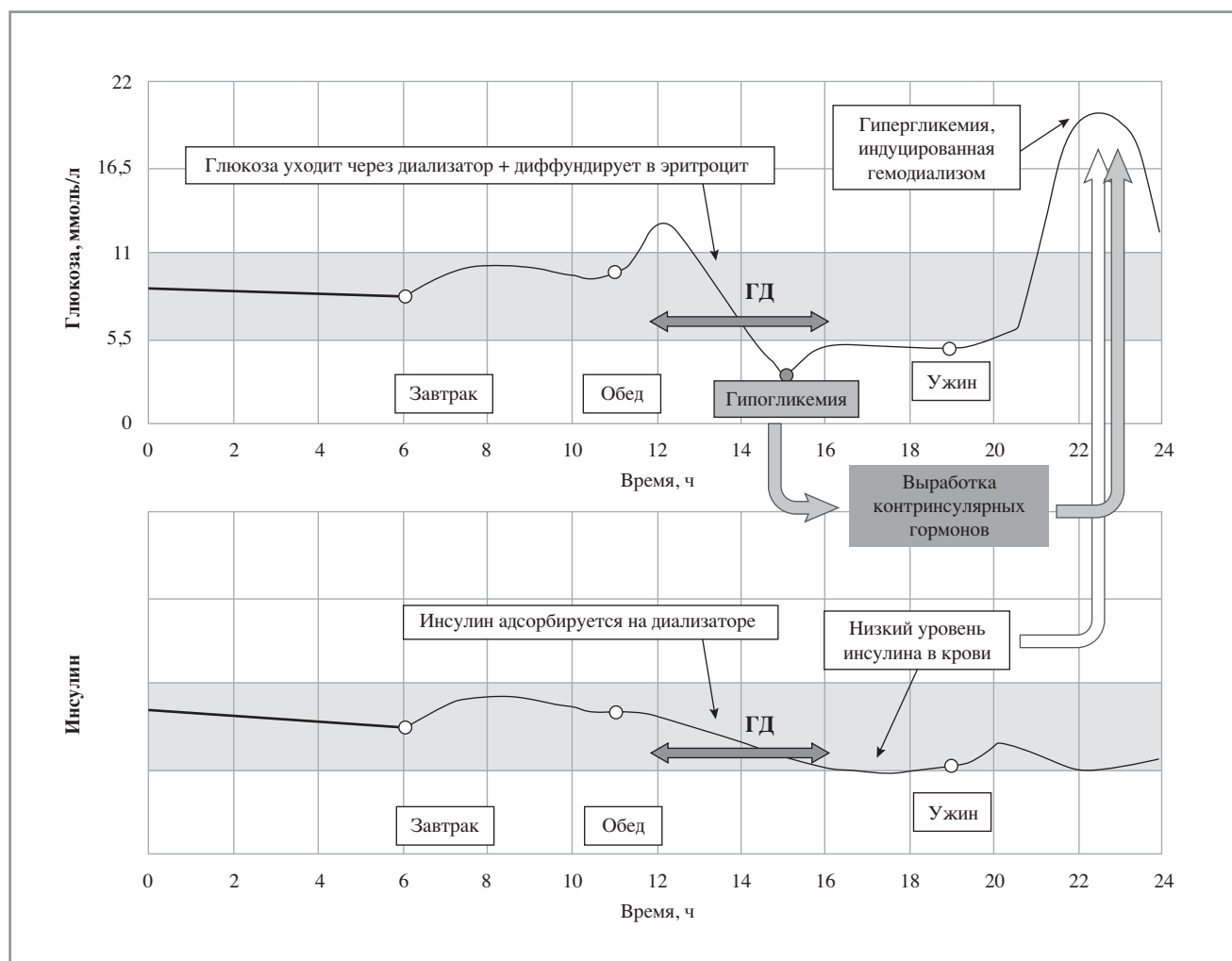


Рис. 1. Схема изменения уровней глюкозы и инсулина в крови у пациентов на ГД [4, 8].

Во время эпизода гипогликемии с целью предотвращения дальнейшего снижения уровня глюкозы в крови происходит выброс контринсулярных гормонов. Важно, что процесс выброса этих гормонов, скорее всего, не заканчивается купированием гипогликемии из-за нарушения работы автономной нервной системы, которая поражается при длительно текущем СД, а продолжается некоторое время, что приводит к отсроченному повышению уровня глюкозы в крови. Такое отсроченное повышение уровня глюкозы в крови называется «гипергликемией, индуцированной ГД». Учитывая тот факт, что гипергликемия развивается после гипогликемии, подобно феномену Самоджи, интенсивный контроль гликемии, способный предугадать имеющуюся тенденцию к снижению уровня глюкозы в крови, может предотвратить возникновение гипогликемических эпизодов во время процедуры ГД и, следовательно, выраженное повышение уровня глюкозы в крови после процедуры ГД [8].

Таким образом, у пациентов с СД при проведении процедуры ГД отмечается тенденция к снижению показателей гликемии вплоть до развития эпизодов гипогликемий, в связи с чем через некоторое время после процедуры ГД отмечается повышение уровня глюкозы крови. Однако, учитывая снижение ИР после проведения процедуры ГД, суммарная потребность в инсулине у пациентов в последующие сутки после процедуры ГД снижается по сравнению с междудиализными днями (рис. 1) [4, 8].

## Контроль гликемии у пациентов на ГД

В настоящее время контроль эффективности проводимой сахароснижающей терапии у пациентов на ГД осуществляется при помощи гликированного гемоглобина (HbA1c), который образуется в результате неферментативной реакции между бета-цепью гемоглобина и глюкозой. Он позволяет оценить среднее содержание глюкозы в крови за 3 мес (период жизни эритроцитов). Учитывая тот факт, что HbA1c образуется путем взаимодействия трех основных составляющих: белка (глобина), железа (гема) и глюкозы, находящихся в крови, изменение концентрации или свойств хотя бы одной из этих составляющих способно привести как к ложному завышению, так и к ложному занижению уровня HbA1c.

Причиной возможного ложного завышения уровня HbA1c у пациентов на ГД является неэффективность проводимого ГД, что приводит к накоплению уремических токсинов в крови и возникновению метаболического ацидоза. Воздействие высоких концентраций мочевины на гемоглобин способствует образованию карбоксигемоглобина, который при использовании стандартных лабораторных методик неотличим от HbA1c [10]. Ацидоз способствует гипоксии, а во время гипоксии увеличивается синтез общего гемоглобина, что приводит к увеличению процента HbA1c. Кроме того, уремия и ацидоз способствуют развитию ИР, приводящей к гипергликемии, на фоне которой увеличивается

степень гликирования белков, в том числе гемоглобина. Также причинами завышения уровня HbA1c являются гипертриглицеридемия, нелеченая железодефицитная и эритроцитная анемия, дефицит фолатов, которые почти всегда выявляются у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [11–13].

Причинами возможного ложного занижения уровня HbA1c у пациентов на ГД являются гипогликемии и дефицит белка, обусловленные пониженным питательным статусом; гипогликемии, обусловленные гастропарезом (автономная нейропатия, действие уремических токсинов); гипогликемии вследствие снижения ИР при эффективном ГД; удлинении периода полувыведения инсулина, обусловленное снижением почечной функции, а также уменьшение глюконеогенеза в почках. Некоторые накапливающиеся уремиические токсины, такие как соединения гуанидина, могут действовать подобно бигуанидам (снижение ИР) [10, 14]. Также к ложному занижению уровня HbA1c могут приводить хрупкость и лизис эритроцитов, развивающиеся под действием уремиических токсинов и процедуры ГД. Анемия и применение средств, стимулирующих эритропоэз, у пациентов на ГД способствуют ускорению эритропоэза и увеличению доли молодых циркулирующих эритроцитов с низким уровнем гликозилирования [14].

Учитывая наличие множества факторов, приводящих к ложному занижению уровня HbA1c, у пациентов на ГД часто отмечается мнимое «улучшение» этого показателя.

Состояние, при котором происходит снижение уровня HbA1c <6,0% у пациентов, находящихся на ГД, вне зависимости от эффективности получаемой сахароснижающей терапии, в зарубежной литературе получило название «сгоревший диабет» – «Burnt-Out Diabetes» [10]. По результатам исследования J. Ricks и соавт., треть пациентов, страдающих СД и находящихся на ГД, имеют HbA1c <6,0% [15] (рис. 2). В более позднем исследовании M. Abe и соавт. феномен «сгоревшего диабета» определялся у 20,7%, а при одновременном определении HbA1c и гликированного альбумина (ГА; феномен регистрировался при снижении показателя

ГА <16,0%) – у 5,4% [16], что подтверждает ложное занижение HbA1c у пациентов с ТПН.

По данным ряда исследований, проводимых в популяции пациентов с СД, получающих лечение программным ГД: DOPPS ( $n=9201$ ), J. Ricks и соавт. ( $n=54\,757$ ) и JDOPPS ( $n=2300$ ), зависимость смертности от уровня HbA1c максимальна при HbA1c <6,0% и >9,0%, т. е. носила U-образный характер [15, 17–20]. Таким образом пациенты, получающие ЗПТ программным ГД и имеющие HbA1c около 7,6–7,9%, характеризуются лучшим прогнозом [10]. В связи с этим целевыми показателями HbA1c у таких пациентов выбраны значения 7,5–8,5% [21–23]. Учитывая снижение продолжительности жизни эритроцитов в условиях уремии и метаболического ацидоза, контроль HbA1c у диализных пациентов рекомендуют проводить чаще, чем у пациентов с сохранной и умеренно сниженной функцией почек [8, 21, 22].

В связи с выраженной вариабельностью показателей HbA1c, уровень которого подвержен влиянию большого количества факторов у пациентов, получающих ГД, идет поиск новых маркеров, способных отражать истинное значение уровня гликемии у данных пациентов. В настоящее время имеется два таких маркера: фруктозамин и ГА.

Фруктозамин – это кетоамин, который образуется при неферментативном гликировании сывороточных белков (всех белков без исключения, как альбуминов, так и глобулинов). Этот показатель отражает средний уровень глюкозы в крови за 1 мес, однако у пациентов на ГД его рекомендуют исследовать 1 раз в 2 нед [10]. Преимущество этого показателя в том, что такие факторы, как анемия, лечение препаратами, усиливающими гемопоэз, изменение свойств гемоглобина под действием уремии и ацидоза, не оказывают влияния на концентрацию фруктозамина. Однако этот показатель напрямую зависит от уровня белка в крови пациента, поэтому ряд таких состояний, как голодание, системное воспаление, заболевания печени, щитовидной железы, применение глюкокортикостероидов, способны привести к ложному занижению уровня данного показателя. К ложному завышению уровня фруктозамина

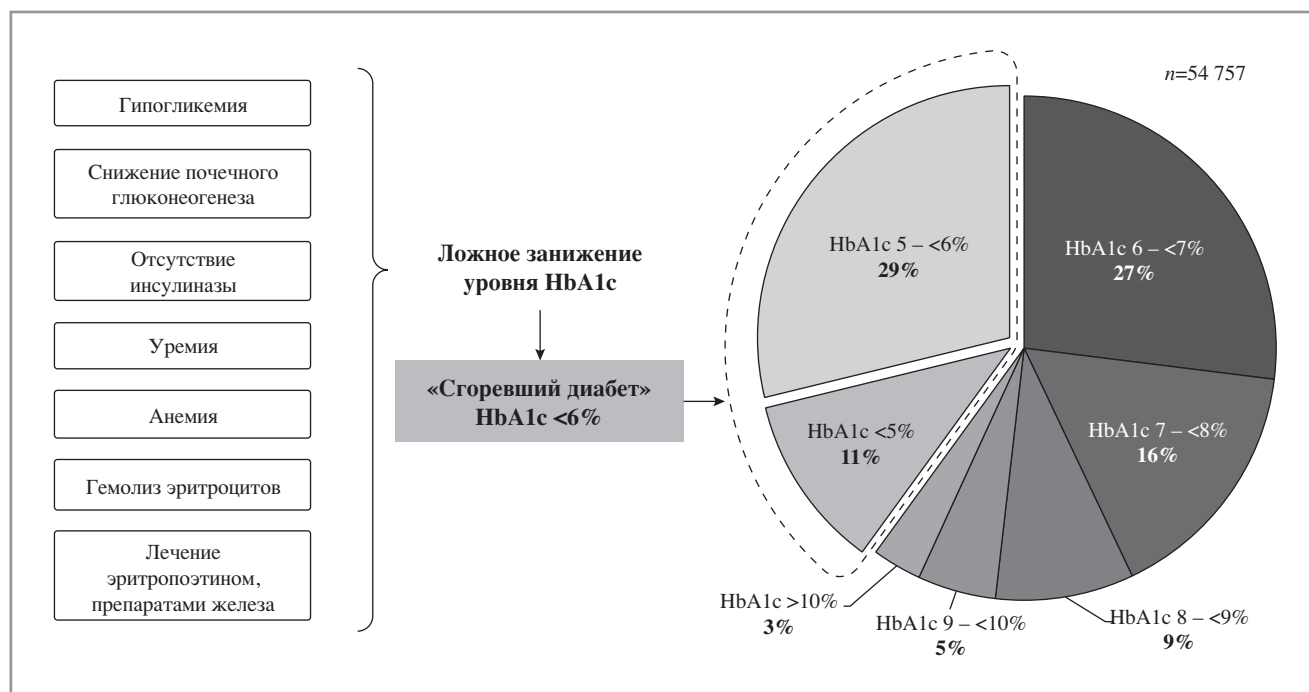


Рис. 2. Понятие «сгоревший диабет», исследование J. Ricks и соавт. [15].



**Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей гликемического контроля**

	Гликированный гемоглобин	Гликированный альбумин	Фруктозамин
Процесс образования	Неферментативная реакция между гемоглобином и глюкозой	Неферментативное гликирование альбуминов	Неферментативное гликирование сывороточных белков (глобулинов, альбуминов)
Частота оценки глюкозы	1 раз в 3 мес	1 раз в месяц	1 раз в месяц
Частота оценки глюкозы у пациентов на ГД	1 раз в месяц	1 раз в 2 нед	1 раз в 2 нед
Ложное занижение показателя	1. Гипогликемия 2. Анемия 3. Лечение эритропоэтином или препаратами железа 4. Дефицит белка 5. Лизис эритроцитов 6. Гемоглобинопатии	<i>Дефицит белка:</i> 1. Голодание 2. Заболевания печени 3. Заболевания щитовидной железы 4. Терапия глюкокортико-стероидами, эстрогенами 5. Беременность 6. Воспаление, сопровождающееся обильным экссудативным процессом 7. Злокачественные новообразования	<i>Дефицит белка:</i> 1. Голодание 2. Заболевания печени 3. Заболевания щитовидной железы 4. Терапия глюкокортико-стероидами 5. Беременность 6. Воспаление, сопровождающееся обильным воспалительным процессом 7. Злокачественные новообразования 8. Агаммаглобулинемия
Ложное завышение показателя	1. Гипертриглицеридемия 2. Гипербилирубинемия 3. Спленэктомия 4. Метаболический ацидоз 5. Повышенное образование карбоксигемоглобина 6. Железодефицитная анемия 7. Дефицит фолатов 8. Спленэктомия	<i>Гиперальбуминемия:</i> Дегидратация и гемоконцентрация	<i>Гиперпротеинемия:</i> 1. Дегидратация и гемоконцентрация 2. Аутоиммунные заболевания 3. Миеломная болезнь 4. Активный воспалительный процесс 5. Генетические заболевания (макроглобулинемия Вальденстрема)

приводят состояния, сопровождающиеся гиперпротеинемией: воспалительный процесс, дегидратация и гемоконцентрация, некоторые заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка), злокачественные новообразования, генетические заболевания (макроглобулинемия Вальденстрема) [24, 25]. В настоящее время фруктозамин в рутинной практике не используется из-за отсутствия целевых показателей и сложностей в лабораторной диагностике.

Более точным маркером контроля гликемии является ГА, представляющий собой процент фракции альбумина, подвергшегося гликированию. Этот показатель, подобно фруктозамину, оценивает среднее значение уровня глюкозы в крови за 1 мес [10]. Учитывая тот факт, что период полувыведения альбумина составляет 17 дней, у пациентов на ГД рекомендуется исследовать этот параметр 1 раз в 2 нед [8]. Подтверждает большую чувствительность ГА по сравнению с фруктозамин исследование СНОISE-767, по данным которого сделан вывод о том, что колебания уровня белка в крови существенно сказываются на уровне фруктозамина, чем на уровне ГА. Более того, доказано, что в связи с возможными реакциями между кетоаминами (фруктозаминами) и мочевой кислотой, уровень которой часто повышен у пациентов с ХБП, имеется ложное завышение показателя фруктозамина. Также в данном исследовании сделан вывод, что оценка фруктозамина и ГА может быть полезна для определения тактики лечения диабета у пациентов на ГД, так как концентрация этих маркеров имеет прямую связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [26]. По данным других исследований доказано, что при уровне ГА >23% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается [27], а при уровне ГА >29% увеличивается смертность пациентов на ГД [28].

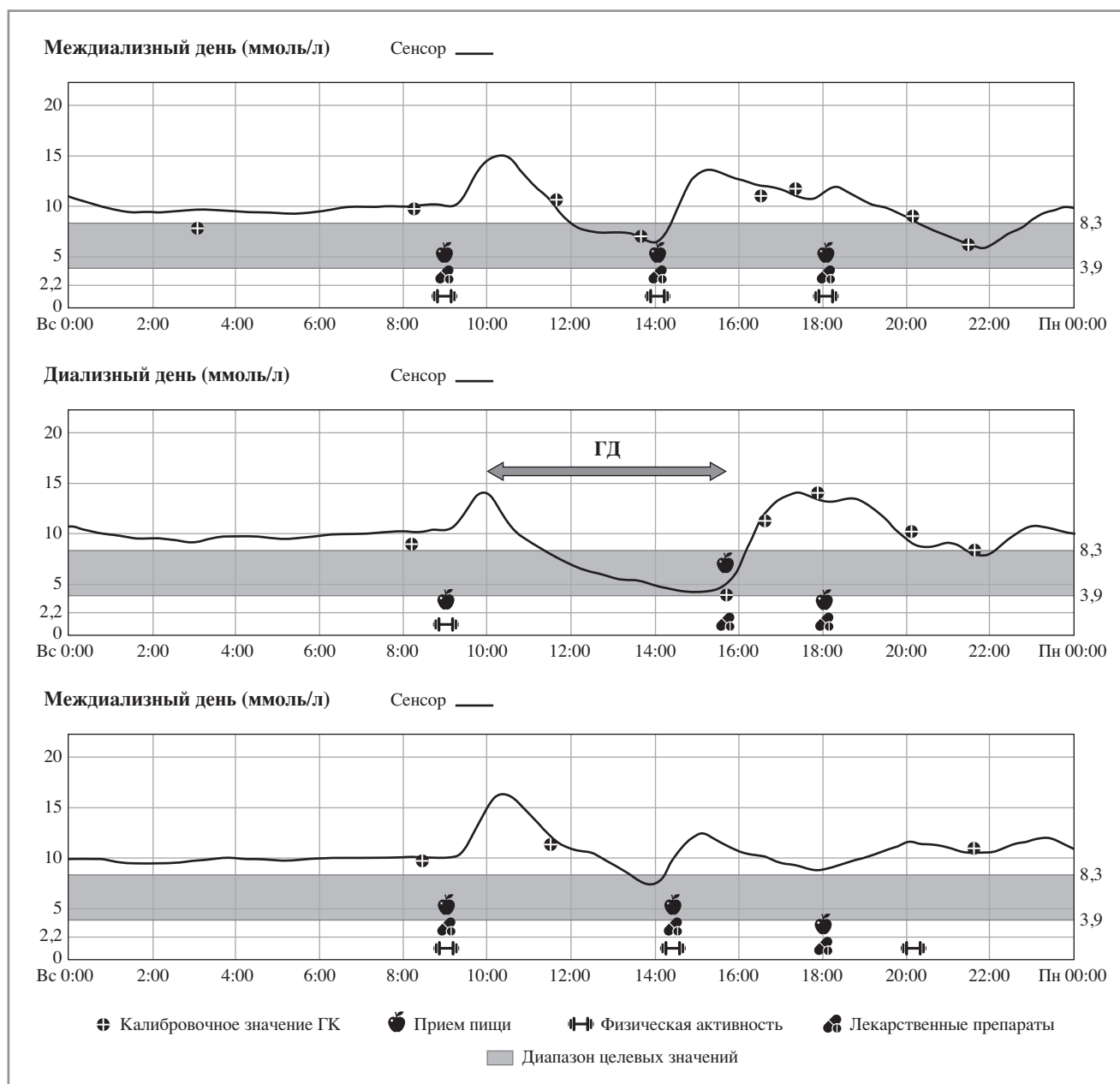
Однако на данный момент повсеместное определение ГА широко не используется из-за отсутствия обширной доказательной базы возможности использования этого показателя для оценки состояния гликемического контроля и риска заболеваемости и смертности по сравнению с HbA1c. Поэтому на данный момент единственным возможным показателем контроля гликемии остается HbA1c, который предпочтительно оценивать у пациентов на ГД 1 раз в 1–2 мес.

Сравнительная характеристика основных показателей гликемического контроля представлена в табл. 1 [10–14, 24, 25].

### Суточное мониторирование гликемии

В связи с тем что у пациентов, получающих ГД, имеется выраженная вариабельность показателей HbA1c и на данный момент отсутствует возможность широкого применения в общей практике других показателей контроля гликемии, таких как ГА и фруктозамин, одним из важнейших методов оценки состояния углеводного обмена является суточное мониторирование гликемии (СМГ). Пример использования СМГ у пациента, находящегося на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и получающего ЗПТ с помощью программного ГД, представлен на рис. 3.

Традиционно СМГ проводится методом «слепого» контроля, при котором данные о характере изменения гликемии оцениваются ретроспективно на основании полученных значений уровня глюкозы в крови за определенный период времени, что помогает проводить коррекцию инсулинотерапии после уже свершившегося события. Однако это в любом случае позволяет существенно улучшить контроль гликемии у пациентов, получающих ГД, подверженных выраженным колебаниям гликемии. В последнее время появился



**Рис. 3.** Изменение уровня глюкозы в крови, определенного с помощью iPro2 у пациента с СД1 в диализные/междиализные дни. У пациента во время процедуры ГД отмечается снижение уровня глюкозы в крови вплоть до развития эпизода гипогликемии (3,9 ммоль/л) непосредственно перед окончанием процедуры ГД. В связи с возникновением гипогликемии сразу после проведения процедуры ГД отмечается рост уровня глюкозы в крови, называемый гипергликемией, индуцированной ГД. В междиализные дни подобной тенденции не отмечается.

метод контроля гликемии с использованием системы Flash-мониторинга глюкозы в условиях реального времени. Этот метод позволяет отслеживать тенденции к повышению или снижению гликемии, что помогает предотвратить развитие гипогликемических состояний еще до изменения самочувствия пациента. Учитывая выраженную вариабельность гликемии в диализные дни, для своевременной коррекции дозы инсулина ультракороткого действия и профилактики развития гипогликемических состояний метод Flash-мониторинга глюкозы в реальном времени является наиболее информативным [29, 30].

Кроме того, использование СМГ в сочетании с HbA1c у пациентов с СД, получающих ГД, позволяет более достоверно оценить истинное состояние углеводного обмена, по-

скольку использование СМГ позволяет уменьшить влияние гипогликемических эпизодов на уровень HbA1c, так как часть гипогликемий удается предотвратить за счет своевременной выявленной тенденции к снижению уровня глюкозы в крови, а часть нераспознаваемых гипогликемий зафиксировать [31].

В исследовании DIALDIAB сравнивалась эффективность самоконтроля гликемии по сравнению с СМГ на протяжении 12 нед у пациентов с СД на ГД. Проведение СМГ в данной когорте пациентов позволило осуществлять более гибкую и своевременную коррекцию инсулинотерапии, что, в свою очередь, приводило к достижению более стабильных показателей гликемии и снижению риска гипогликемических событий [32].

Однако используемые в настоящее время сенсоры для СМГ оценивают уровень глюкозы в межклеточной жидкости, в связи с чем данные гликемии, поступающие на прибор, запаздывают на 5–15 мин по сравнению с истинной гликемией [21, 29]. Таким образом, при возникновении гипогликемических эпизодов уровень глюкозы в крови, как правило, ниже, чем на приборе, что необходимо учитывать при купировании гипогликемии, особенно во время процедуры ГД. С другой стороны, некоторые системы мониторинга глюкозы оснащены функцией, способной указывать на тенденцию к росту или снижению уровня глюкозы в крови [29]. Это позволяет заблаговременно скорректировать дозу инсулина ультракороткого действия, предотвратив тем самым развитие гипогликемических или гипергликемических эпизодов. Стабилизация углеводного обмена без увеличения риска гипогликемических состояний при использовании суточного мониторинга гликемии у пациентов на ГД подтверждается в исследовании [31], в котором отмечается снижение уровня HbA1c с 8,4 до 7,6% через 3 мес наблюдения без увеличения количества гипогликемических состояний. Подобные результаты получены и в других исследованиях у пациентов с СД, использующих СМГ в реальном времени [31, 33, 34]. Более того, имеются данные, указывающие на уменьшение количества гипогликемий у пациентов, получающих инсулинотерапию с одновременным использованием СМГ. Так, по данным исследования НуоDe, в группе пациентов с СД1, использующих СМГ, риск гипогликемий снижался на 72% по сравнению с контрольной группой [35].

Таким образом, СМГ несомненно является крайне важным методом контроля гликемии у пациентов с СД на ГД, поскольку позволяет осуществлять своевременную адекватную коррекцию инсулинотерапии, приводя к достижению околоцелевых показателей гликемии и уменьшая количество гипогликемических событий, что в конечном счете влияет на прогноз в указанной когорте пациентов. Однако требуются дополнительные исследования данного метода контроля гликемии в связи с имеющимися ограничениями в использовании существующих в настоящее время систем для СМГ, такими как некоторая отсрочка в получении результатов из-за оценки уровня гликемии в интерстициальной жидкости, а не в плазме, и высокая стоимость метода.

### Сахароснижающие препараты, используемые у пациентов на ГД

По мере прогрессирования ХБП ограничивается использование многих сахароснижающих препаратов, имеющих почечный путь элиминации, в связи с их кумуляцией в организме и увеличением риска развития побочных эффектов.

Из препаратов сульфонилмочевины у пациентов, получающих ГД, возможно использовать гликвидон, так как, в отличие от остальных представителей данной группы, он выводится из организма через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не образует слабоактивных метаболитов, способных увеличивать риск гипогликемий при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Действие препаратов сульфонилмочевины основано на стимуляции выброса инсулина бета-клетками поджелудочной железы. У пациентов при прогрессировании ХБП нарушаются процессы элиминации и деградации инсулина, что способствует возникновению и увеличению продолжительности гипогликемических эпизодов. Кроме того, препараты сульфонилмочевины в крови на 95% связываются с белками плазмы, поэтому они не проходят через мембрану диализатора и не удаляются из кровотока при проведении процедуры ГД, что является до-

полнительным фактором риска развития гипогликемий. Чтобы минимизировать риск гипогликемических эпизодов у таких пациентов, необходимо использовать препараты с короткой продолжительностью действия. Таким препаратом также является гликвидон, его период полувыведения составляет 4–6 ч. Однако недостаточно исследований, оценивающих возможность стабилизации уровня глюкозы в крови у пациентов на ГД, получающих терапию препаратами сульфонилмочевины. Поэтому назначение препаратов данной группы у пациентов на ГД является нежелательным [8, 10, 21].

Схожим механизмом действия с препаратами сульфонилмочевины обладают меглитиниды. Их существенным плюсом является короткая продолжительность действия, равная 3 ч. У пациентов на ГД можно рассмотреть вопрос о назначении репаглинида, так как он метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые на 80% выводятся через ЖКТ [8, 21]. Исследований, оценивающих возможность применения репаглинида у пациентов на ГД, не проводилось, однако в литературе имеются данные о нескольких исследованиях, оценивающих фармакокинетику репаглинида на разных стадиях ХБП, указывающих на отсутствие существенного влияния снижения СКФ на клиренс репаглинида [36, 37]. Однако, по данным многоцентрового исследования, в котором оценивалась фармакокинетика репаглинида у пациентов с СД2 на разных стадиях ХБП, у пациентов с ТПН, получающих ЗПТ программным ГД, отмечалось снижение скорости элиминации данного препарата на фоне хорошей переносимости репаглинида и отсутствия увеличения риска возникновения гипогликемических эпизодов. Таким образом, у пациентов на ГД возможно назначение репаглинида в редуцированной дозе, однако опыт применения данного препарата у пациентов на ГД ограничен [36].

Сравнительно новыми представителями сахароснижающих препаратов, лишенных основного побочного действия – развития гипогликемий, являются препараты инкретинового ряда. К ним относятся два основных класса препаратов: агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Эффективность и безопасность терапии инкретинами у пациентов с СД2, получающих ГД, оценивались в небольшом японском исследовании, в котором 10 пациентов с сохранной секрецией инсулина и небольшой потребностью во введении экзогенного инсулина ( $\leq 20$  ЕД/сут) последовательно получали терапию инсулином  $11 \pm 0,9$  ЕД/сут в течение 7 дней, терапию лираглутидом  $0,3$  мг/сут, вилдаглиптином  $50$  мг/сут, алоглиптином  $6,25$  мг/сут в течение 4–5 дней. Переход от терапии инсулином к терапии инкретинами был эффективным и хорошо переносился. Лираглутид лучше снижал уровень глюкозы в крови, особенно по сравнению с алоглиптином, но риск развития гипогликемий во время процедуры ГД при применении этого препарата выше. Серьезные побочные действия в виде развития тяжелых гипогликемий, кетоацидоза, диспепсии не отмечались. Однако стоит учитывать небольшую выборку и краткосрочный характер исследования [38] (рис. 4).

По данным другого японского исследования, ГД не влиял на фармакокинетику лираглутида в дозе  $0,6$ – $0,9$  мг/сут, так как во время процедуры ГД не изменялась максимальная концентрация препарата в крови, а концентрация препарата в диализате ниже количественного определения [39]. По данным 12-недельного двойного слепого исследования, в котором оценивалась безопасность и эффективность лираглутида в дозе  $1,8$  мг/сут в зависимости от стадии ХБП, частота развития тошноты и рвоты максимальна в группе пациентов

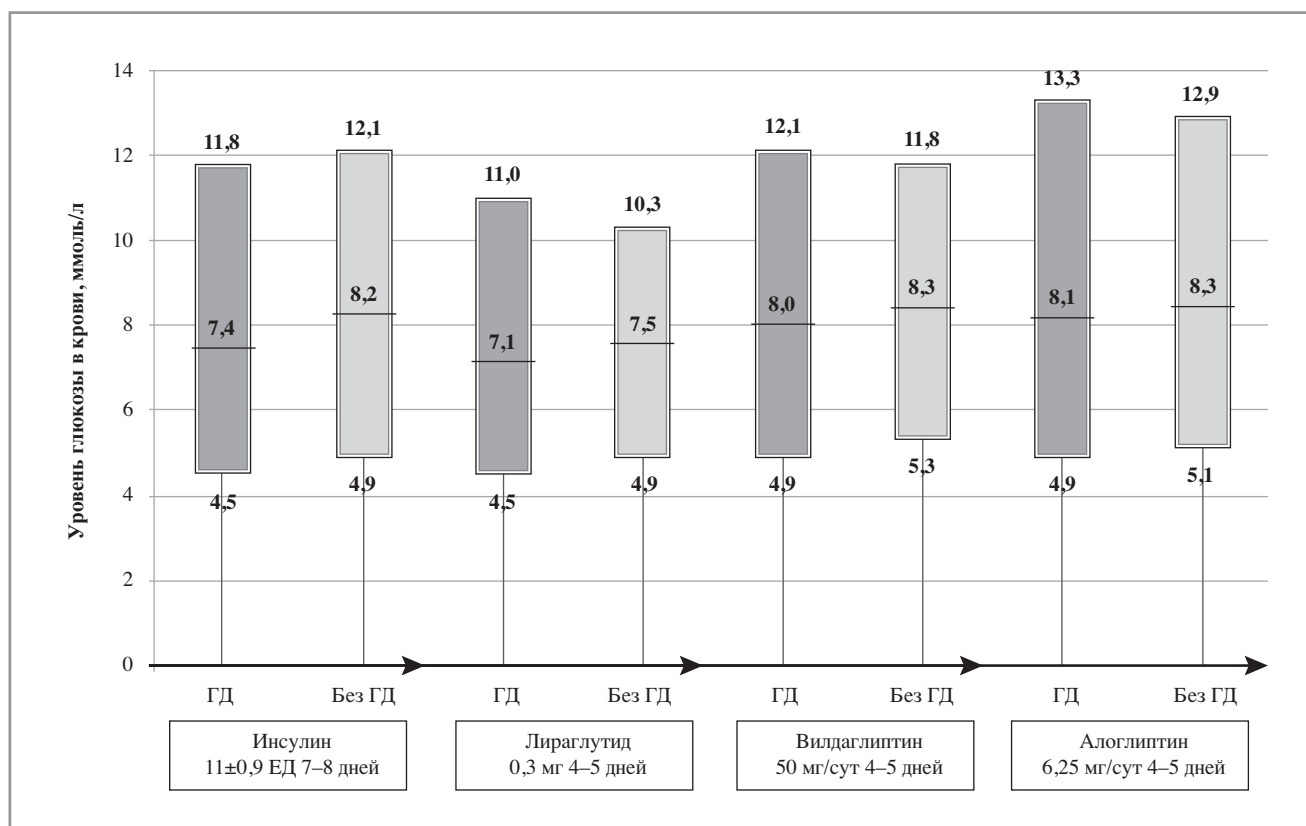


Рис. 4. Эффективность терапии инкретинами у пациентов на ГД [38].

с ТПН. Эти симптомы проходили после редукции дозы препарата [40]. Однако в связи с отсутствием крупномасштабных исследований о безопасности применения лираглутида на поздних стадиях ХБП, его применение ограничено при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [23].

Ингибиторы ДПП-4 – единственный класс пероральных сахароснижающих препаратов, который можно использовать у пациентов на ГД [10, 21, 41]. Это подтверждается данными исследований, оценивающего эффективность различных ингибиторов ДПП-4 у 200 пациентов, находящихся на ГД и перитонеальном диализе в период с 2008 по 2015 г. [41], а также данными обзора опубликованных клинических исследований в MEDLINE в период с 1966 по 2014 г. [42]. Не существует ограничений в применении какого-либо из препаратов данной группы у пациентов на ГД, однако всем препаратам, кроме линаглиптина, необходима редукция дозы в связи с тем, что все они выводятся почками [42]. Алоглиптин и линаглиптин не фильтруются через мембрану диализатора, поэтому данные препараты могут назначаться вне зависимости от времени проведения процедуры ГД, тогда как такие препараты, как ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин в редуцированной дозе, лучше назначать после процедуры ГД, так как эти препараты проходят через мембрану диализатора [10, 21, 42].

### Инсулинотерапия у пациентов на ГД

Инсулинотерапия в базис-болюсном режиме с регулярным контролем уровня глюкозы в крови является самым эффективным методом коррекции гликемии у пациентов с СД на ГД [21].

В связи с тем что у пациентов на ГД отмечается высокая вариабельность гликемии, т. е. частые выраженные колебания уровня глюкозы в крови в течение суток с разви-

тием гипогликемий и последующими гипергликемиями, с целью стабилизации показателей углеводного обмена, необходимо проводить инсулинотерапию в базис-болюсном режиме аналогами человеческих инсулинов [8, 21]. Исходя из того что аналоги инсулинов ультракороткого действия начинают действовать уже через 15–20 мин и заканчивают свое действие через 4 ч, имитируя прандиальные выбросы инсулина поджелудочной железой, а аналоги инсулинов длительного действия являются «беспиковыми» или имеют минимальные пики действия, риск возникновения гипогликемий снижается.

Так как потребность в инсулине меняется в диализные и недиализные дни, необходимо разделить временной промежуток на три основных периода:

- 1) период до ГД;
- 2) период процедуры ГД;
- 3) период после проведения процедуры ГД.

Временной промежуток до проведения процедуры ГД характеризуется большей потребностью в инсулине в связи с увеличением уремических токсинов в крови в междиализный период, следовательно, суточная доза инсулина в этот временной интервал должна быть больше. Во время проведения процедуры ГД рекомендуется ежедневно контролировать уровень глюкозы в крови в связи с постепенным снижением гликемии в процессе ГД с целью предотвращения возникновения эпизодов гипогликемии, которые при несвоевременном купировании приводят к отсроченным гипергликемиям [8, 21].

В период после процедуры ГД снижается ИР, а значит, потребность в инсулине снижается. Это подтверждается данными многих клинических исследований. По данным исследования, в котором принимали участие 28 человек, оценивался уровень глюкозы в крови до проведения процедуры ГД и через 2 ч после. Обнаружено, что уровень гликемии



**Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических рекомендаций по инсулинотерапии у пациентов на ГД**

Показатель	Руководство «Best practice for diabetic patients on hemodialysis» [8]	«JBDS-IP Management of adults with diabetes on the haemodialysis unit» [21]
Целевой уровень гликемии перед ГД, ммоль/л	5,55–14,0	7,0–15,0
Целевой уровень гликемии после ГД, ммоль/л	Нет четких рекомендаций	7,0–15,0
Коррекция дозы инсулина в диализные дни	1. Снижение дозы ИДД на 25%	1. Снижение дозы ИДД на 25% 2. Снижение дозы двухфазного инсулина на 10–15% 3. Снижение дозы ИУКД на 10–15% перед приемом пищи, предшествующим ГД
Коррекция гликемии перед ГД	1. При гликемии >27 ммоль/л – инъекция 1–4 ЕД ИУКД 2. При гликемии <5,55 ммоль/л – прием 20–30 г ЛУУ 3. При гликемии <3,3 ммоль/л – в/в 20–100 мл 40% раствора глюкозы	1. При гликемии <7,0 ммоль/л – прием 20–30 г ЛУУ с последующим постоянным контролем уровня гликемии. При отсутствии тенденции к росту гликемии – в/в 20–100 мл 40% раствора глюкозы
Гипогликемия во время ГД	1. При гликемии <5,55 ммоль/л – прием 20–30 г ЛУУ 2. При гликемии <3,3 ммоль/л – в/в 20–100 мл 40% раствора глюкозы	При гликемии <7,0 ммоль/л – прием 20–30 г ЛУУ. Контроль гликемии через 15 мин. При отсутствии тенденции к росту гликемии – в/в 20–100 мл 40% раствора глюкозы
Коррекция гликемии сразу после ГД	В случае возникновения гипогликемии во время процедуры ГД – дополнительное введение ИУКД сразу после процедуры ГД с целью предотвращения развития постгипогликемической гипергликемии	При гликемии >15,0 ммоль/л – введение дополнительной инъекции ИУКД
Контроль гликемии во время ГД	Постоянный контроль гликемии с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови	Постоянный контроль гликемии с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови

*Примечание.* ИДД – инсулин длительного действия, ИУКД – инсулин ультракороткого действия, ЛУУ – легко усваиваемые углеводы.

после проведения процедуры ГД снижался на 35,8% по сравнению с уровнем гликемии до ГД [6]. Аналогичное снижение уровней глюкозы в плазме крови отмечено в исследовании E. Sobngwi и соавт., в котором потребность в инсулине снижалась на 25% в период после ГД [7]. Кроме того, проведен ряд исследований, доказывающих, что уровень глюкозы в крови минимален после 3-го часа процедуры ГД при содержании глюкозы в диализате 5,5 ммоль/л [8, 21].

Подытоживая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что главным правилом в инсулинотерапии у пациентов на ГД является недопущение возникновения гипогликемических эпизодов во время процедуры ГД, так как именно гипогликемические события индуцируют последующие, трудно поддающиеся терапии колебания уровня глюкозы в крови.

### Гипогликемия у пациентов на ГД

Гипогликемия – это снижение уровня глюкозы в крови <3,9 ммоль/л. Сама методика проведения процедуры ГД создает предпосылки к постепенному снижению уровня глюкозы в крови. Гипогликемические эпизоды, как правило, возникают после 3-го часа ГД. В связи с тем что процесс фильтрации молекулярных веществ через мембрану диализатора основан на законах осмоса и диффузии, содержание и концентрация глюкозы в диализате будут или увеличивать, или уменьшать риск гипогликемических эпизодов во время процедуры ГД. Так, по данным клинических исследований [43–45], использование диализата без глюкозы или с низким содержанием глюкозы обуславливает высокий риск развития эпизодов гипогликемий во время процедуры ГД. Сниже-

ние риска развития гипогликемических событий наблюдаются при уровне глюкозы в диализате >5,5 ммоль/л [4].

С целью снижения риска развития гипогликемических эпизодов у пациентов на ГД содержание глюкозы в диализате может увеличиваться до 10,0–12,0 ммоль/л [4]. Однако имеются данные, указывающие на развитие ИР и гиперинсулинемии на фоне проведения ГД с концентрацией глюкозы в диализате 11,1 ммоль/л, которые объясняются продукцией провоспалительных цитокинов в условиях гипергликемии [4, 46].

В связи с частым наличием у пациентов, получающих терапию программным ГД, автономной нейропатии, гипогликемии не ощущаются должным образом, однако синтез контринсулярных гормонов сохраняется [4]. Кроме того, у таких пациентов нарушается механизм отрицательной обратной связи, поэтому при купировании гипогликемии уровень контринсулярных гормонов долгое время не снижается, что приводит к возникновению гипергликемических состояний после процедуры ГД. Таким образом, при возникновении гипогликемии во время процедуры ГД необходимо сначала купировать гипогликемию, а затем, сразу после процедуры ГД, дополнительно ввести инсулин ультракороткого действия для предотвращения развития феномена Самоджи, приводящего к повышению уровня глюкозы в крови [8, 21].

### Клинические рекомендации по ведению пациентов с СД, получающих ГД

В Российской Федерации в настоящее время целевыми показателями HbA1c у пациентов с СД на ГД являются 7,5–8,5%. Далее приведен анализ имеющихся руководств по

оптимизации контроля гликемии у пациентов на ГД, основанных на вышеописанных принципах сахароснижающей терапии у пациентов, получающих ГД. Сравнительная характеристика рекомендаций Японского общества диализной терапии (Japanese Society for Dialysis Therapy) и Объединенных Британских обществ стационарного лечения (Joint British Diabetes Societies for Inpatients Care) по инсулинотерапии у пациентов на ГД представлена в **табл. 2** [8, 21]. Общим в этих рекомендациях является предотвращение развития гипогликемических состояний во время проведения процедуры ГД путем установления целевых значений гликемии перед процедурой ГД, снижения дозы инсулинов в диализные дни и постоянного контроля гликемии во время ГД.

## Заключение

Наиболее эффективным методом лечения пациентов с СД, получающих терапию программным ГД, является инсулинотерапия в базис-болюсном режиме аналогами человеческих инсулинов. Применение пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2, получающих терапию ГД, существенно ограничено. HbA1c остается основным параметром контроля эффективности проводимого лечения у пациентов на ГД, однако в связи с высокой частотой ложно завышенных или ложно заниженных результатов требуется проведение дальнейших исследований более информативных показателей для оценки контроля углеводного обмена, таких как ГА и фруктозамин. В качестве одного из перспективных методов оценки состояния углеводного обмена у пациентов, получающих ГД, является СМГ, по-

скольку оно позволяет осуществлять своевременную адекватную коррекцию инсулинотерапии, что в конечном счете приводит к достижению показателей гликемии, максимально приближенных к целевым, и уменьшению количества гипогликемических событий, влияя на прогноз. В указанной когорте пациентов во время проведения процедуры ГД рекомендуется ежедневно контролировать уровень глюкозы в крови в связи с постепенным снижением гликемии во время процедуры ГД с целью предотвращения возникновения эпизодов гипогликемии, которые при несвоевременном купировании приводят к отсроченным гипергликемиям.

В настоящее время имеется немного клинических рекомендаций по оптимизации контроля гликемии у пациентов с СД, получающих ГД, однако, учитывая наличие у данных пациентов большого количества факторов, как прямо, так и опосредованно влияющих на уровень гликемии, на фармакокинетику используемых лекарственных средств, на эффективность проводимого контроля гликемии, выработка единой стратегии ведения таких пациентов затруднена. Необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение факторов, влияющих на показатели гликемии, а также новых терапевтических возможностей контроля гликемии у пациентов с СД, получающих лечение программным ГД. В целом, улучшение гликемического контроля у диализных пациентов в конечном счете будет способствовать снижению риска прогрессирования сосудистых осложнений СД, а вследствие этого – снижению смертности и инвалидизации пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):160-9 [Shamkhalova MSh, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2013–2016). *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9392
2. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г. и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. М., 2017 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, et al. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015 Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". Part 1. Moscow, 2017 (In Russ.)]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95
3. Дедов И.И., ред. Диализная терапия у больных с сахарным диабетом. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2009 [Dedov II, ed. Dialysis therapy in patients with diabetes mellitus. Moscow: Ministry of health and social development of the Russian Federation, 2009 (In Russ.)].
4. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):302-13. doi: 10.1038/nrneph.2015.38
5. Wakino S, Minakuchi H, Miya K, et al. Aldosterone and Insulin Resistance: Vicious Combination in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):142-51. doi: 10.1111/1744-9987.12632
6. Sudha MJ, Salam HS, Viveka S, et al. Assessment of changes in insulin requirement in patients of type 2 diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8(1):64-8. doi: 10.4103/0976-9668.198348
7. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1409-12. doi: 10.2337/dc09-2176
8. Nakao T, Inaba M, Abe M, et al. Best practice for diabetic patients on hemodialysis 2012. *Ther Apher Dial*. 2015;19 Suppl 1:40-66. doi: 10.1111/1744-9987.12299
9. Guthoff M, Wagner R, Vosseler D, et al. Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism – a matched cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):670-6. doi: 10.1093/ndt/gfx018
10. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial*. 2014;27(2):135-45. doi: 10.1111/sdi.12198
11. Tzamaloukas AH. Interpreting glycosylated hemoglobin in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Adv Peritoneal Dial*. 1996;12:171-5.
12. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1 levels. *Ann Lab Med*. 2012;32:17-22.
13. Sharif A, Baboola K. Diagnostic application of the A1 assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:383-94.
14. Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, et al. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):432-9. doi: 10.1007/s11892-012-0286-3
15. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012;61(3):708-15. doi: 10.2337/db11-1015
16. Abe M, Hamano T, Hoshino J, et al. Is there a "burnt-out diabetes" phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:211-20. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.012
17. Hoshino J, Larkina M, Karaboyas A, et al. Unique hemoglobin A1c level distribution and its relationship with mortality in diabetic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2017;92(2):497-503. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.008
18. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2527-32. doi: 10.2337/dc12-0573

19. Yoo DE, Park JT, Oh HJ, et al. Good glycemic control is associated with better survival in diabetic patients on peritoneal dialysis: a prospective observational study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30072. doi: 10.1371/journal.pone.0030072
20. Kim Y, Park JC, Molnar MZ, et al. Correlates of low hemoglobin A1c in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):1079-90. doi: 10.1007/s11255-012-0208-y
21. Bedi R, Dr Chowdhury TA, El-Sherbini N, et al. JBDS-IP Management of adults with diabetes on the haemodialysis unit. 2016 Apr. *Brit J Diabetes*. 2016 Apr.;16(2):69-77.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(S.1). doi: 10.2337/dc18-Sint01
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2017 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. Standards of specialized diabetes care. Moscow: Ministry of health and social development of the Russian Federation, 2017 (In Russ.)].
24. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. и др., ред. Патопфизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 848 с. Глава 12.6.5 [Novitski VV, Goldberg ED, et al. Pathophysiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Vol. 1. 848 p. (In Russ.)].
25. Андрушкевич В.В. Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови. Новосибирск, 2006. 29 с. [Andrushkevich VV. Biochemical blood parameters, their reference values, causes of changes in serum levels. Novosibirsk, 2006. 29 p. (In Russ.)].
26. Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, et al. Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1522-33. doi: 10.2337/dc12-1896
27. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med*. 2007;46:807-14.
28. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13:278-83. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00864.x
29. Klonoffa DC, Ahnb D, Drincicc A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:178-92. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.005
30. Gai M, Merlo I, Dellepiane S, et al. Glycemic pattern in diabetic patients on hemodialysis: continuous glucose monitoring (CGM) analysis. *Blood Purif*. 2014;38(1):68-73. doi: 10.1159/000362863
31. Képenékian L, Smagala A, Meyer L, et al. Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes: a multicenter pilot study. *Clin Nephrol*. 2014;82(4):240-6. doi: 10.5414/CN108280
32. Joubert M, Fourmy C, Henri P, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):348-54. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.026
33. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):274-84. doi: 10.1089/dia.2017.0363
34. Mirani M, Berra C, Finazzi S, et al. Inter-day glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(10):749-53. doi: 10.1089/dia.2010.0052
35. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10128):1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6
36. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(1):7-15. doi: 10.1067/mcp.2000.103973
37. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003;26(3):886-91.
38. Terawaki Y, Nomiyama T, Akehi Y, et al. The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):10. doi: 10.1186/1758-5996-5-10
39. Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, et al. Effect of hemodialysis on plasma glucose profile and plasma level of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease: a pilot study. *PLoS One*. 2014;9(12):e113468. doi: 10.1371/journal.pone.0113468
40. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):206-13. doi: 10.2337/dc15-1025
41. Park SH, Nam JY, Han E, et al. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4543. doi: 10.1097/MD.00000000000004543
42. Nakamura Y, Hasegawa H, Tsuji M, et al. Diabetes therapies in hemodialysis patients: Dipeptidase-4 inhibitors. *World J Diabetes*. 2015;6(6):840-9. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.840
43. Padmanabhan A, Velayudham B, Vijaykumar N, et al. Evaluation of glycemic status during the days of hemodialysis using dialysis solutions with and without glucose. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(5):1021-7. doi: 10.4103/1319-2442.243951
44. Burmeister JE, Milstersteiner Dda R, Burmeister BO, et al. Risk of hypoglycemia during hemodialysis in diabetic patients is related to lower pre-dialysis glycemia. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(2):137-40. doi: 10.1590/2359-3997000000026
45. Burmeister JE, Scapini A, da Rosa Milstersteiner D, et al. Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1184-9. doi: 10.1093/ndt/gfl710
46. Raimann JG, Kruse A, Thijssen S, et al. Metabolic effects of dialyzate glucose in chronic hemodialysis: results from a prospective, randomized crossover trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1559-68. doi: 10.1093/ndt/gfr520

Поступила 16.04.2019