

Коррекция минеральных и костных нарушений у пациентки с длительно текущим сахарным диабетом 1 типа, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом

Скляник И.А., Егорова Д.Н., Дзеранова Л.К. Пигарова Е.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Остеопороз и сахарный диабет (СД) – хронические заболевания с постоянно растущей распространенностью. Пациенты с СД имеют повышенный риск перелома костей. У лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) он возрастает более чем в 6 раз. Существует несколько механизмов, приводящих к развитию остеопороза при СД1: хроническая гипергликемия, дефицит инсулина, генетические факторы, осложнения СД1. Хроническая болезнь почек при СД1 оказывает влияние не только на прогрессирование остеопороза, но и приводит к возникновению других костных нарушений, что значительно осложняет выбор лечебной тактики. В данной работе приводится описание клинического случая минеральных и костных нарушений, развившихся у пациентки с длительным анамнезом СД1, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет, гемодиализ, вторичный гиперпаратиреоз, деносумаб.

Correction of mineral and bone disorders in a patient with long-standing diabetes mellitus type 1 on hemodialysis therapy

Sklyanik I.A., Egorova D.N., Dzeranova L.K. Pigarova E.A.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

Osteoporosis and diabetes mellitus (DM) – chronic diseases with constantly growing prevalence. Patients with DM have the increased risk of bones fractures. Risk of fracture in the patient with diabetes mellitus type 1 (DM1) is increased by more than 6 times. There are several mechanisms leading to the development of osteoporosis in DM: chronic hyperglycemia, insulin deficiency, genetic factors, and complications of DM. Moreover, the chronic kidney disease in DM impacts not only progression of osteoporosis, but also leads to emergence of other bone disorders, that considerably complicate a choice of antiosteoporotic treatment. This article describes a clinical case of the mineral and bone disorders of a phosphorus-calcium metabolism, which developed in patient with long history of DM1 receiving therapy by a program hemodialysis.

Keywords: osteoporosis; diabetes mellitus, hemodialysis, secondary hyperparathyroidism, denosumab.

DOI: 10.14341/OMET2016248-54

Остеопороз является наиболее распространенным заболеванием костной системы, затрагивающим около 200 миллионов человек во всем мире. Несмотря на то, что уже более полувека известна связь СД с нарушением минеральной плотности костей, лишь в последнее десятилетие СД рассматривается как важный фактор риска развития остеопороза [1]. Вопрос патогенеза остеопороза при СД остается спорным, однако логично предположить, что больные СД1, характеризующиеся абсолютной инсулиновой недостаточностью, более подвержены остеопорозу, нежели больные СД2. Известно, что у пациентов с СД1 риск возникновения переломов в 6,4–6,9 раз больше по сравнению с общей популяцией [1].

Ведущими факторами в развитии костных нарушений при СД1 являются абсолютный дефицит инсулина,

связанные с этим недостаток витамина D и хроническая гипергликемия. Такие осложнения СД, как ретинопатия, автономная и дистальная формы нейропатии ведут к увеличению риска падений и, вследствие этого, переломам костей. Среди других осложнений СД, препятствующих достижению нормального пика костной массы, как у мужчин, так и у женщин с СД1 выделяют гипогонадизм (особенно у пациентов, страдающих СД с детства) [2]. Факторами риска развития остеопенического синдрома при СД1 являются манифестация сахарного диабета до 20 лет, длительность заболевания свыше 10 лет, стойкая декомпенсация углеводного обмена, дефицит массы тела. Одним из звеньев патогенеза остеопороза является хроническая почечная недостаточность, развивающаяся в исходе диабетической нефропатии [1].

DOI: 10.14341/OMET2016248-54

Лечение остеопороза у пациентов с СД1 не имеет каких-либо особенностей. Наиболее широко применяются антирезорбтивные препараты, которые уменьшают активность и продолжительность жизни остеокластов (бисфосфонаты) или снижают образование остеокластов (деносумаб). С целью увеличения костеобразования в настоящее время используют анаболическую терапию аналогами паратгормона (терипаратид). Препараты витамина D и кальция являются обязательным компонентом терапии остеопороза. Необходимо отметить, что применение активных метаболитов витамина D (альфакальцидол) и D-гормон (кальцитриол) не рекомендуются в качестве монотерапии пациентам с остеопорозом. Тяжелая диабетическая нефропатия, приводящая к нарушению синтеза кальцитриола, гипокальциемии, гиперфосфатемии, нарушению метаболизма паратиреоидного гормона (ПТГ) и к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), накладывает ограничения на терапию остеопороза у пациентов с СД1 [1]. Коррекция минеральных и костных нарушений при СД1, осложненном тяжелой нефропатией (хронической почечной недостаточностью), включает в себя, наряду с вышеперечисленными группами медикаментозных препаратов, коррекцию гиперфосфатемии и мониторинг уровня ПТГ.

У многих пациентов ВГПТ удается контролировать стандартными методами (соблюдение диетических ограничений по содержанию фосфора, пероральное или парентеральное введение альфакальцидола или кальцитриола, прием фосфорсвязывающих препаратов). Наиболее часто для коррекции гиперфосфатемии используются препараты на основе кальция: кальция карбонат и кальция ацетат, однако их применение недопустимо у больных, получающих заместительную почечную терапию с помощью гемодиализа, при гиперкальциемии и уровне ПТГ ниже 130 пг/мл. В настоящее время предпочтение в лечении фосфорно-кальциевых нарушений отдается фосфатбиндерам, не содержащим кальция. Широко применяемыми и доступными препаратами в лечении ВГПТ являются активные метаболиты витамина D, хотя, наряду с эффективным снижением уровня ПТГ, применение высоких доз препаратов сопряжено с риском развития гиперфосфатемии, стимуляцией сосудистой кальцификации, что значительно ограничивает их применение [3]. У части пациентов эти меры не могут замедлить прогрессирование ВГПТ, и, несмотря на достигнутые успехи в его консервативном лечении и мониторинговании, остается значительное число лиц, резистентных к указанной терапии и нуждающихся в оперативном лечении (паратиреоидэктомии).

Нарушение фильтрационной функции почек оказывает существенные ограничения на применение препаратов для лечения остеопороза, так как тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) является противопоказанием к применению как бисфосфонатов, так и аналога паратиреоидного гормона.

Мы представляем описание клинического случая тяжелого остеопороза, развившегося на фоне длительного течения СД1.

Пациентка Г., 38 лет, поступила в Институт диабета ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ с жалобами на колебания уровня гликемии от 1,3 ммоль/л до 26 ммоль/л в течение суток; боли в костях, мышечную слабость, ноющие боли в суставах обеих нижних конечностей в течение 4-х лет; головные боли, наличие незаживающего раневого дефекта на 1 пальце правой стопы в течение 12 месяцев; на наличие множественных пустулезных элементов на коже бедер, голеней, предплечий, ягодиц, поясничной области в течение 2 лет; выраженную потливость, возникающую в ночное время, не связанную с гипогликемией.

Анамнез настоящего заболевания

Диагноз СД1 установлен в 1991 г. (в возрасте 14 лет, длительность заболевания 25 лет). Сразу была назначена базис-болюсная инсулинотерапия человеческими генно-инженерными инсулинами (Хумулин НПХ 12 Ед 2 раза в день, Актрапид 6–8 Ед перед приемами пищи). В 2005 г. переведена на терапию аналогами инсулина человека: Лантус 8 Ед 1 раз в сутки в 22.00, НовоРапид 3–6 Ед перед основными приемами пищи. В июле 2010 г. переведена на Левемир 5 Ед утром и 4 Ед вечером, Новорапид из расчета 1 ХЕ : 1,5 Ед в завтрак, 1 ХЕ : 1 Ед в обед, 1 ХЕ : 0,75 Ед в ужин. Пациентка проводит подсчет углеводов по системе ХЕ, регулярно проводит самоконтроль гликемии, в среднем 5 раз в день. Несмотря на удовлетворительные знания об управлении заболеванием, компенсация СД не была достигнута в течение всего периода болезни. Динамика изменения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) представлена на рисунке 1. Уровень гликемии колебался в широких пределах от 1,3 до 32,0 ммоль/л. В последние годы участились эпизоды гипогликемии до 2–3 раз в неделю, купирование которых пероральным приемом быстроусваиваемых углеводов было затруднено в связи с выраженным гастропарезом.

Диагностика стадии диабетической ретинопатии невозможна (глазное дно не офтальмоскопируется), что связано с врожденной катарактой (оперативные вмешательства в возрасте 1 года на левом глазу и в возрасте 2 лет на правом), двусторонней артифакцией, помутнением роговицы и дислокацией зрачка на правом глазу, субатрофией глазного яблока и бельмом роговицы на левом глазу.

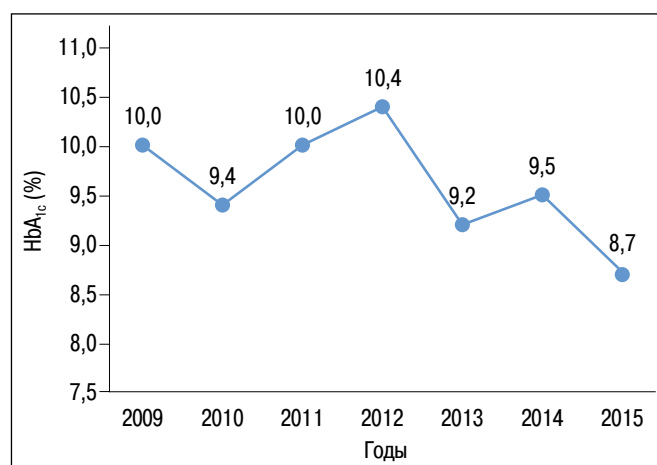


Рис. 1. Динамика гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больной Г.

Впервые появление белка в моче отмечено в 2002 г. (через 11 лет от дебюта СД). В 2003 г. диагностирована диабетическая нефропатия на стадии почечной недостаточности. В 2005 г. впервые были назначены ингибиторы АПФ (иАПФ). Повышение АД, со слов пациентки, отмечено только на стадии ХПН, в 2005 г. С этого времени в течение 2 лет (до 2007 г.) получала постоянную антигипертензивную терапию иАПФ (эналаприл). В 2007 г. – развитие терминальной стадии почечной недостаточности, в течение 2 месяцев с марта по май 2007 находилась на перитонеальном диализе. С мая 2007 г., в связи с возникновением спаечного перитонита, пациентка, после формирования артерио-венозной фистулы, переведена на лечение программным гемодиализом. На фоне диализной терапии из-за эпизодов гипотонии препараты иАПФ были отменены. В настоящее время уровень АД в междиализные дни составляет 100–130/60–70 мм рт. ст.; отмечается тенденция к гипотонии после диализа со снижением уровня АД менее 90/50 мм рт. ст. Постоянно антигипертензивная терапия не проводилась, уровень АД контролировался диализом. Эпизодически при повышении давления до 140/98 мм рт.ст. принимала нифедипин 10 мг. С 2007 г. у пациентки выявляются симптомы кардиальной автономной нейропатии (ортостатическая гипотония с падением уровня систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение, отсутствие колебания ЧСС и уровня АД в дневные и ночные часы по данным ХМ-ЭКГ и суточному мониторингованию АД, тахикардия покоя).

Дистальная полинейропатия диагностирована в 2001 г. (через 10 лет от начала СД). В 2001 г. оперирована по поводу флегмоны левой стопы. С 2010 г. периодически возникают трофические язвы на пальцах обеих стоп, заживающие самостоятельно на фоне консервативного лечения. В 2013 г. проведена ампутация дистальной фаланги 2 пальца правой стопы по поводу гангрены. В позднем послеоперационном периоде – травматический перелом 1 пальца правой стопы, спровоцировавший развитие диабетической остеоартропатии (деструкция 2, 3 плюсневых костей, основных и средних фаланг 2, 3 пальцев справа). Проводилась иммобилизация с помощью индивидуальной разгрузочной повязки ТСС в течение 6 месяцев. В феврале 2014 г. диабетическая остеоартропатия перешла в хроническую стадию. С тех пор пациентка пользуется профилактической обувью для пациентов с СД. В октябре 2014 г. после травмы 1 пальца левой стопы возникла подногтевая гематома, осложнившаяся хроническим раневым дефектом.

С 2007 г. больная отмечает чередование эпизодов диареи и обстипации, ощущение тяжести, распирания в эпигастральной области после приема пищи, чувство раннего насыщения, эпизоды многократной рвоты после приема пищи. Описанная клиническая картина соответствует диабетической автономной гастроинтестинальной нейропатии, что было подтверждено инструментальными методами: наличие остатков пищи в желудке, признаки рефлюкс-эзофагита при проведении эзофагогастроуденоскопии, отсутствие об-

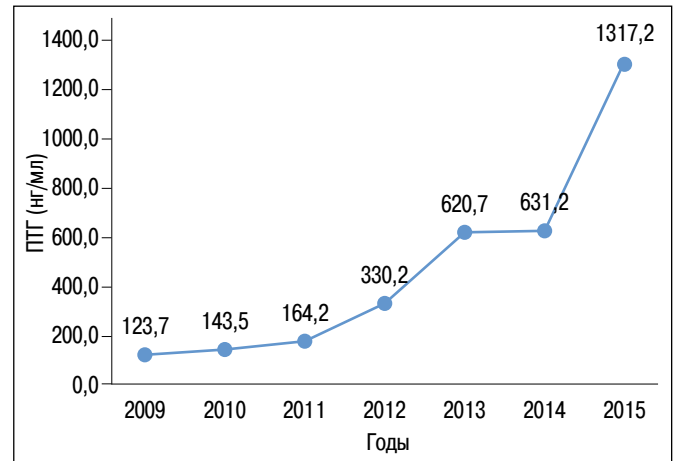


Рис. 2. Динамика уровня ПТГ у больной Г.

струкции тонкой кишки по данным компьютерной томографии. Больная получает курсовое симптоматическое лечение, включающее применение прокинетики, слабительных и противодиарейных препаратов. Постоянно принимает пищеварительные ферментные препараты, ингибиторы протоновой помпы.

С 2007 г. отмечено развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). С 2010 г. проводится контроль уровня паратгормона: в 2010 г. уровень ПТГ составил 76,5 пг/мл. Была снижена доза севеламера до 1 капс/сутки, добавлен альфакальцидол (0,25 мкг). При контроле ПТГ – 164,4 пг/мл. При оценке ПТГ в 2011 г. – 330,2 пг/мл, что несколько превышало целевой уровень у пациентов на гемодиализе (150–300 пг/мл). По данным УЗИ параситовидных желез выявлена гиперплазия правой верхней околощитовидной железы. Проведена коррекция дозы активного метаболита витамина D (увеличена до 1 мкг в сутки). В 2013, 2014 гг. уровень ПТГ 620 и 680 пг/мл соответственно. Была инициирована терапия синтетическим аналогом биологически активного витамина D (парикальцитол) в дозе 5 мкг. Через 2 месяца от начала лечения отмечалось незначительное снижение уровня ПТГ до 542 пг/мл. Динамика уровня ПТГ отражена на рисунке 2.

В 2010 г. впервые проведена рентгеноденситометрия. Учитывая наличие у пациентки аменореи, оценку минеральной плотности кости (МПК) производили по Т-критерию. МПК оценивается по количеству проходящих рентгеновских лучей через ткани организма (г/см²), стандартизированные в стандартных отклонениях (standard deviation, SD). Был диагностирован выраженный генерализованный остеопороз (Т-критерий в поясничном отделе позвоночника -3,2; в проксимальных отделах левой бедренной кости -2,6). С этого времени пациентка постоянно получала терапию препаратами кальция, активными метаболитами и аналогом витамина D (альфакальцидол и парикальцитол) в дозах в зависимости от уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови. В мае 2011 г. при очередной госпитализации по данным рентгеноденситометрии отмечалась отрицательная динамика МПК (Т-критерий -3,5 в поясничном отделе позвоночника: -3,3 в проксимальных отделах левой бедренной кости). В 2013 г. учитывая наличие болевого синдрома в костях туловища и конечностей кратковременно назначался каль-

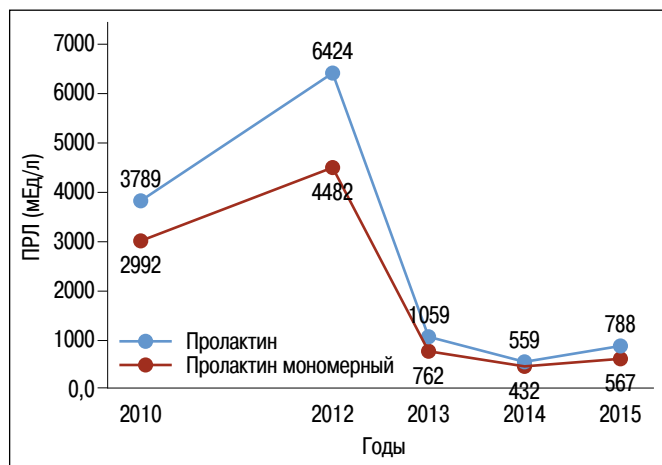


Рис. 3. Динамика уровня пролактина, мономерного пролактина у пациентки Г.

цитонин лосося — назальный спрей 200 ЕД через день. В начале 2014 г. — прогрессирование снижения МПК (-4,0 в проксимальных отделах левой бедренной кости; -3,5 в проксимальном отделе лучевой кости; -3,9 в поясничном отделе позвоночника).

Учитывая основное заболевание, отрицательную динамику МПК по рентгенденситометрии, наличие низкотравматичного перелома в анамнезе пациентке в 2014 г. был назначен деносумаб.

При госпитализации в ФГБУ ЭНЦ в мае 2010 г. было выявлено образование супраселлярной локализации 4 мм в диаметре, при гормональном исследовании — повышение уровня пролактина до 3789,0 мЕд/л (норма 90–540 мЕд/л), мономерного пролактина — до 2992,0 мЕд/л (норма 64–395 мЕд/л). При пальпации молочных желез отмечалась галакторея 2 степени, назначен каберголин в дозе по 0,25 мг 1 раз в неделю. В последующем наблюдалась у эндокринолога, проводилась коррекция схемы приема и дозировки каберголина под контролем уровня пролактина. Динамика уровней пролактина и мономерного пролактина отражена на рисунке 3. По данным МРТ головного мозга (2011, 2013, 2014 гг.) — микроаденома гипофиза без отрицательной динамики.

Результаты физикального осмотра при поступлении

Рост: 154 см, масса тела: 47,5 кг, индекс массы тела: 20,04 кг/м². Телосложение правильное, конституционный тип астенический. Кожные покровы бледные, сухие. На волосистой части головы единичные изъязвленные пустулезные элементы диаметром от 0,2 до 0,4 мм, без признаков перифокального воспаления. На обеих голених и бедрах множественные пустулезные элементы на разных стадиях развития. Видимые слизистые розовые, влажные, чистые. Дужки зева не гиперемированы. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Щитовидная железа расположена в типичном месте, при пальпации безболезненная, мягко-эластичной консистенции, подвижная при глотании, симптомов нарушения функции нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, патологические шумы

не выслушиваются. АД 110/70 мм рт.ст. Частота пульса и сердечных сокращений 80 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, при толчкообразной пальпации в эпигастральной области определяется поздний «шум плеска», печень у края реберной дуги. Стул — чередование запоров и жидкого стула до 2–8 раз в день. Анурия. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Сознание ясное. Правильно ориентирована во времени, пространстве и собственной личности. Сон не нарушен. Локальный статус: обе стопы прохладные на ощупь, акроцианоз переднего отдела обеих стоп, кожа обеих голених с пятнистой гиперпигментацией. На обеих голених и бедрах множественные пустулезные элементы на разных стадиях развития (от эпителизированных гиперпигментированных участков до поверхностных язвенных дефектов: на передней поверхности нижней трети правого бедра 3 язвенных дефекта размерами 7×7 мм, на внутренней поверхности нижней трети левого бедра — язвенный дефект 6×7 мм, средней трети правой голени — 4×4 мм, на латеральной лодыжке справа — 2×3 мм, на задней поверхности левой голени на границе средней трети и нижней трети — язвенный дефект 4×1,3 см); культя 2 пальца правой стопы. 1 палец правой стопы: ногтевая пластина отсутствует, в области ногтевого ложа и дистальной фаланги — язвенный дефект 2×3 см, в ране визуализируется некротизированная дистальная фаланга. Пульсация на артериях стоп снижена. Вибрационная чувствительность на головке 1 плюсневой кости отсутствует с обеих сторон. Тактильная, температурная чувствительность снижены с обеих сторон. Разницы температуры кожных покровов между обеими стопами нет.

Результаты лабораторно-инструментального исследования

В отделении выявлена декомпенсация углеводного обмена (HbA_{1c} — 8,7% (норма 5,7 — 6,0%)).

Показатели фосфорно-кальциевого обмена: Са общий сыворотки 2,66 ммоль/л (2,1–2,55), Са ионизированный сыворотки 1,22 ммоль/л (1,03–1,29), фосфор сыворотки 1,6 ммоль/л (0,74–1,52), паратгормон — 1317 пг/мл (150–300). Уровень пролактина составил 788 мЕд/л (90–540). По данным эзофагодуоденоскопии: недостаточность кардии, дуодено-гастральный рефлюкс, хронический рефлюкс-гастрит, диабетическая гипомоторная гастропатия, хронический бульбит. Пациентка осмотрена гастроэнтерологом: признаки диабетического гастропареза. Гастроинтестинальная форма автономной полинейропатии. Проведена рентгенденситометрия — отмечена положительная динамика МПК (-3,2 в проксимальных отделах левой бедренной кости; -3,5 в проксимальном отделе лучевой кости; -3,4 в поясничном отделе позвоночника). Больная осмотрена кардиологом, неврологом, дерматологом, гинекологом.

Клинический диагноз

Основное заболевание: Сахарный диабет 1 типа.

Осложнения основного заболевания: Диабетическая оптическая нейропатия обоих глаз. Диабетическая не-

фронтация на стадии терминальной почечной недостаточности, лечение перитонеальным диализом с марта по май 2007 г., лечение программным гемодиализом с мая 2007 г. Хроническая болезнь почек, 5 Д стадия. Нефрогенная анемия. Артериальная гипертензия 2 ст., II ст, риск 4. Минеральные и костные нарушения при ХБП: вторичный гиперпаратиреоз, гиперплазия правой верхней околощитовидной железы, генерализованный остеопороз, атравматический перелом I пальца правой стопы (03.2013). Множественные трофические язвы обеих голени и предплечий. Диабетическая нейропатия: дистальная; автономная (кардиоваскулярная и гастроинтестинальная формы). Диабетические макроангиопатии: атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, атеросклероз артерий нижних конечностей. ХАН IIб-III. Синдром диабетической стопы, нейро-ишемическая форма. Свищевая форма остеомиелита I пальца правой стопы. Диабетическая остеоартропатия обеих стоп, хроническая стадия.

Сопутствующие заболевания: Афакия обоих глаз, экстракция врожденной катаракты на левом глазу от 1978 г. и на правом глазу от 1979 г. Помутнение роговицы и дислокация зрачка на правом глазу. Субатрофия глазного яблока и бельмо роговицы на левом глазу. Объемное образование супраселлярной области. Гиперпролактинемия. Хронический аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Диффузно-узловая фиброзно-кистозная мастопатия. Состояние после левосторонней овариэктомии по поводу цистаденомы в 1996 г. Вторичная аменорея. Недостаточность кардии. Дуодено-гастральный рефлюкс. Хронический рефлюкс-гастрит, вне обострения. Хронический бульбит. Хроническая правосторонняя нейросенсорная тугоухость. Циклотимия.

Проведенное лечение

В связи с наличием свищевой остеомиелита I пальца правой стопы проведена ампутация I пальца правой стопы. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, терапия простагландином E. Послеоперационные швы сняты на одиннадцатый день. Рана зажила первичным натяжением. На фоне консервативного лечения трофических дефектов нижних конечностей отмечена выраженная положительная динамика: большинство трофических дефектов полностью эпителизировались.

В отделении проведена коррекция инсулинотерапии. Недостижение целевых значений гликемии как в амбулаторных, так и в стационарных условиях обусловлено нечувствительностью пациентки к гипогликемии, и, как следствие, частым возникновением «рикошетной» гипергликемии; нарушением скорости всасывания углеводов из-за гастроинтестинальной нейропатии; кумуляции инсулина на фоне терминальной ХПН. На фоне тщательного самоконтроля гликемии (увеличение частоты самоконтроля в условиях стационара со своевременным купированием эпизодов гипогликемии пероральным приемом быстроусваиваемых углеводов или парентеральным введением 20% глюкозы, а также введением дополнительных доз инсулина короткого действия на все эпизоды ги-

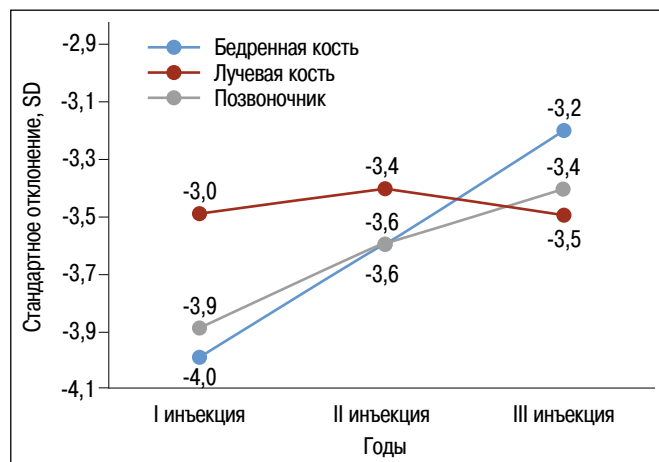


Рис. 4. Динамика МПКТ 3-х отделов позвоночника на фоне лечения деносуабом у больной Г.

пергликемии) к концу госпитализации отмечена тенденция к стабилизации показателей гликемии в диапазоне индивидуальных целевых значений (натощак и до еды до 7,5 ммоль/л, через 2 часа после еды до 10–11 ммоль/л).

Проведена коррекция дозы каберголина – 0,125 мг 1 раз в неделю. Гиперпролактинемия может быть обусловлена как непосредственно терминальной стадией ХБП и снижением клиренса пролактина на фоне ХБП, так и первичной микропролактиномой гипофиза. Повышение уровня пролактина регистрируется у 25–75% пациентов на гемодиализе. Вероятно, причина гиперпролактинемии заключается в наличии в крови недиализированных факторов, конкурирующих с дофамином за связывание с его рецептором или развитием пострецепторных нарушений [4].

Всего с 2014 г. выполнено 3 инъекции деносуаба. Динамика МПК на фоне лечения деносуабом отражена на рисунке 4. Прирост МПК в бедре составил 20%, в позвоночнике – 8%, в лучевой кости изменений не произошло.

В представленном клиническом случае обращает на себя внимание раннее развитие микрососудистых осложнений СД, нефропатии, нейропатии. Влияние хронической гипергликемии, абсолютного дефицита инсулина, возраст дебюта заболевания, задержки полового развития и низкой массы тела на раннее возникновение и прогрессирование остеопороза широко обсуждается в современной литературе. Абсолютный дефицит инсулина рассматривают в качестве самостоятельного фактора риска развития остеопении и остеопороза. Дефицит инсулина снижает выработку остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, что также приводит к нарушению консолидации переломов. Кроме того, в условиях дефицита инсулина уменьшается стимуляция остеобластов, опосредованная через различные факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий ростовой фактор бета, сосудистый эндотелиальный фактор роста, базальный фактор роста фибробластов [5]. В условиях СД1 недостаток инсулина приводит к нарушению остеогенеза и минерализации костей [6]. Вследствие дефицита

DOI: 10.14341/ОМЕТ2016248-54

инсулина может иметь место недостаток витамина D, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и усилению секреции и активности ПТГ, что, в конечном счете, создает отрицательный баланс кальция в организме и усиливает резорбцию костной ткани [2].

Хроническая гипергликемия вызывает гликирование коллагена. Накопление конечных продуктов гликирования приводит к нарушениям в архитектонике костной ткани. Также в условиях гипергликемии активируется продукция интерлейкина-6 (ИЛ-6), что стимулирует резорбцию костной ткани остеокластами [7]. Другим эффектом гипергликемии является гиперкальциурия, приводящая к снижению уровня кальция в крови, что также обуславливает нарушение структуры костной ткани [2].

Данный клинический случай показывает влияние множественных осложнений СД на развитие минеральных и костных нарушений, усугубляемых ХБП и программным гемодиализом. Необходимость профилактики осложнений СД и достижения адекватного гликемического контроля не вызывает сомнений. Все пациенты с СД относятся к категории лиц с повышенным риском переломов, в связи с чем скрининг костных нарушений у пациентов с СД следует начинать как можно раньше. Лечение остеопороза у лиц с СД не отличается от общепринятого в популяции. Серьезные ограничения на терапию накладывает ХБП, являющаяся осложнением СД. Также на тактику лечения оказывает влияние почечная остеодистрофия (ПОД) – состояние, ассоциированное с терминальной стадией ХБП и являющееся одним из основных и тяжелых осложнений ВГПТ [8]. Так, при развитии адинамической костной болезни, являющейся одной из самых частых форм ПОД [9, 10], противопоказано применение

биефосфонатов, активных форм витамина D, кальцимитетиков.

Назначение пациентке препарата деносумаб привело к стабилизации показателей МПК в поясничной области и головке бедренной кости. Деносумаб представляет собой моноклональные антитела человека, которые предотвращают взаимодействие RANK с RANKL, снижая активность, дифференциацию и жизнеспособность остеокластов. Данный механизм уменьшает костную резорбцию и увеличивает прочность и массу кортикального и трабекулярного слоев кости. По данным исследования A. Block и соавт., в котором принимали участие 55 пациентов с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба [11]. Эффективность и безопасность применения деносумаба у больных, получающих заместительную почечную терапию с помощью гемодиализа, показана и в ряде других исследований [12, 13].

Продолжение терапии деносумабом представляется нам верной тактикой в условиях ограничения антиостеопоротической терапии у данной пациентки. Новые антиостеопоротические препараты открывают дополнительные возможности в лечении пациентов с развившимися минеральными и костными нарушениями.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература | References

- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):427–44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4
- Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in Patients With Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res.* 2007;22(9):1317–28. doi: 10.1359/jbmr.070510
- Земченков АЮ, Герасимчук РП. Сосудистая кальцификация и активаторы рецепторов витамина D. Обзор литературы. // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11. №. 4. – С. 276–92. [Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP. Sosudistaya kal'tsifikatsiya i aktivatory retseptorov vitamina D. Obzor literatury. *Nefrologiya i dializ.* 2009;11(4):276–92. (In Russ).]
- Мельниченко ГА, Марова ЕИ, Дзеранова ЛК, Вакс ВВ. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. Москва; 2007. [Mel'nichenko GA, Marova EI, Dzeranova LK, Vaks VV. Giperprolaktinemiya u zhenshchin i muzhchin. *Posobie dlya vrachey.* Moscow; 2007. (In Russ).]
- Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Gabig-Cimińska M, et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):507–513.
- Nyman JS, Even JL, Jo C-H, Herbert EG, Murry MR, Cockrell GE, et al. Increasing duration of type 1 diabetes perturbs the strength-structure relationship and increases brittleness of bone. *Bone.* 2011;48(4):733–40. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.016
- Poundarik AA, Wu P-C, Evis Z, Sroga GE, Ural A, Rubin M, et al. A direct role of collagen glycation in bone fracture. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015;50:82–92. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.05.025
- 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. 6. – №. 2. – С. 18–22. [Rozhinskaya LYa, Eglatyan LV. Patologiya kostnoy sistemy pri vtorychnom giperparatireoze u patsientov s terminal'noy stadiei khronicheskoy bolezni pochek na zamestitel'noy pochechnoy terapii (gemodializ) (obzor literatury). *Osteoporoz i osteopatii.* 2010;6(2):18–22. (In Russ).]
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414
- Борисов А.В., Ильина А.Н., Рожинская Л.Я., и др. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – Т. 1. – С. 6–10. [Borisov AI, Mordik AI, Borisova EV, Ermakova IP, Il'ina AN, Rozhinskaya LYa, et al. Paratireoidnaya funktsiya i mineral'naya plotnost' kostnoy tkani u patsientov s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu, nakhodyashchikhsya na lechenii programnym gemodializom. *Osteoporoz i osteopatii.* 2004;1:6–10. (In Russ).]
- Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012;27(7):1471–9. doi: 10.1038/sj.ki.5000414
- Chen CL, Chen NC, Hsu CY, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2426–32. doi: 10.1210/jc.2014-1154
- Dusilova Sulkova S, Horacek J, Safranek R, et al. Denosumab associated with bone density increase and clinical improvement in a long-term hemodialysis patient. Case report and review of the literature. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014;57(1):30–3. doi: 10.14712/18059694.2014.6

Информация об авторах [Authors Info]

Скляник Игорь Александрович, ординатор [Igor' A. Sklyanik, residence]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 7081-8077. E-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Егорова Дарья Никитична, к.м.н. [Dar'ya N. Egorova, PhD]; eLibrary SPIN: 8687-0470. Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 2958-5555. Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, PhD]; eLibrary SPIN: 6912-6331.

Цитировать:

Скляник И.А., Егорова Д.Н., Дзеранова Л.К. Коррекция минеральных и костных нарушений у пациентки с длительно текущим сахарным диабетом 1 типа, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №2. — С. 48-54. doi: 10.14341/OMET2016248-54

To cite this article:

Sklyanik IA, Egorova DN, Dzeranova LK. Correction of mineral and bone disorders in a patient with long-standing diabetes mellitus 1 type on hemodialysis. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2): 48-54. doi: 10.14341/OMET2016248-54