

## Гиперфосфатемия при хронической болезни почек

**С.А. Мартынов**✉, ORCID: 0000-0003-2257-3224, e-mail: smartynov@inbox.ru

**М.Ш. Шамхалова**, ORCID: 0000-0002-3433-0142, e-mail: shamkhalova@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

### Резюме

Гиперфосфатемия при почечной патологии является ключевым фактором развития минеральных и костных нарушений. Она может развиться уже при начальном снижении фильтрационной функции почек и быть предиктором формирования сосудистой кальцификации и повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек, особенно находящихся на лечении программным гемодиализом. Применение кальций-несодержащих фосфорсвязывающих препаратов без риска развития гиперкальциемии позволяет замедлить развитие кальцификации сосудов, сократить частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий и снизить смертность у пациентов с хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** гиперфосфатемия, кальций-несодержащие фосфорсвязывающие препараты, севеламер, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек. *Медицинский совет*. 2019;(16):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-78-85.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Hyperphosphatemia in chronic kidney disease

**Sergey A. Martynov**✉, ORCID: 0000-0003-2257-3224, e-mail: smartynov@inbox.ru

**Minara Sh. Shamkhalova**, ORCID: 0000-0002-3433-0142, e-mail: shamkhalova@mail.ru

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia

### Abstract

Hyperphosphatemia in renal pathology is a key factor for developing mineral and bone disorders. It can develop even in the early stages of renal function decline and predict the formation of vascular calcification and an increased risk for developing cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease, especially in those, who receive program hemodialysis. The use of calcium-free phosphate-binding agents that are not associated with the risk for developing hypercalcemia can slow the development of vascular calcification, reduce the incidence of adverse cardiovascular events and mortality in patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** hyperphosphatemia, calcium-free phosphate-binding agents, sevelamerum, chronic kidney disease

**For citation:** Martynov S.A., Shamkhalova M.Sh. Hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Medical Council*. 2019;(16):78-85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-78-85.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

### ВВЕДЕНИЕ

Фосфор является одним из распространенных химических элементов и играет незаменимую биологическую роль в процессе жизнедеятельности клеток организма. Открытие фосфора датируется 1669 г., когда немецкому алхимику Хеннингу Брандту удалось выделить светящийся в темноте осадок из большого количества мочи. Этимология слова «фосфор» означает «яркий свет», а по-гречески «phos» – это свет, а «phorus» – носитель. Занимая около 1% от массы тела, 85% фосфора распределено в костной системе, 14% – во внутриклеточном пространстве и только 1% находится во внеклеточном пространстве. Из них в процессе ремоделирования скелета (всасывание и вымывание) участвует около 200 мг фосфора [1–3]. Суточный объем фосфора, потребляемого человеком с пищей, может составлять 800–1500 мг, из них 65% подвергается абсорбции в кишечнике. Через почечный фильтр ежедневно проходит около 7 г фосфо-

ра, из них 80–90% реабсорбируется в эпителии проксимальных канальцев и дистальных сегментах почечного клубочка, тогда как его излишек (около 700 мг) подвергается экскреции с мочой. Основными переносчиками фосфора через клеточную мембрану являются 3 семейства натрий-связанных ко-транспортеров фосфора (NAPT), среди которых наибольшей активностью обладают IIa, IIb, IIc и III типы. В эксперименте было показано, что мыши с нокаутированным геном *Npt2*<sup>-/-</sup>, влияющим на экспрессию NAPT-IIa и NAPT-IIc в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев, имели повышенную фосфатурию [2, 3].

Фосфор, являясь одним из ключевых элементов в минеральном и костном обмене, имеет сложный физиологический механизм регуляции, тесно связанный с гомеостазом фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), белка Клото, паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и метаболизмом витамина Д (1,25-дигидрооксихолекальциферол (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) или кальцитриол).

Одним из значимых фосфатурических пептидов является ФРФ-23, секретлируемый остеоцитами в ответ на гиперфосфатемию. Он ингибирует активность NAPT-IIa и NAPT-IIc ко-транспортеров в эпителиальных клетках канальцев почек и снижает синтез кальцитриола путем супрессии гена CYP27B1, влияющего на продукцию 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D), для уменьшения абсорбции фосфора в кишечнике. Кроме этого, одной из важных биологических функций ФРФ-23 считается его способность подавлять образование и секрецию ПТГ и ингибировать пролиферацию клеток околотитовидных желез (ОЩЖ), индуцируемую гипокальциемией. Свое действие ФРФ-23 реализует посредством связывания и активации рецепторов, состоящих из ФРФ-1, ФРФ-3 и ФРФ-4 в комплексе с белком (ко-фактором) Клото, который необходим для усиления тропности ФРФ-23 к рецепторам. Название этого белка происходит от линии мышей Клото со сниженной экспрессией его гена. Клото продуцируется в ОЩЖ, хориодной ткани и в дистальных канальцах почек, хотя воздействует на уровне проксимальных канальцев. Показано, что у мышей Клото, как и у мышей, нокаутированных по экспрессии ФРФ-23, развивается гиперфосфатемия, связанная с повышением реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах и синтеза кальцитриола [3, 4].

Секреция ПТГ в ОЩЖ в основном зависит от уровня кальция в крови – гипокальциемия улавливается кальций-чувствительными рецепторами (CaSRs) и вызывает усиление продукции ПТГ для нормализации его баланса в организме. Это достигается повышением реабсорбции кальция в восходящем отделе петли Генле и стимуляцией синтеза 1 $\alpha$ -гидроксилазы в проксимальных канальцах для перехода неактивного 25 (OH) D в активную форму – кальцитриол, который усиливает абсорбцию кальция в кишечнике. В то же время гипофосфатемия сопровождается реципрокным повышением кальция крови, подавлением образования ПТГ с развитием гипофосфатурии, а также активизацией кальцитриола, но для усиления всасывания фосфора в кишечнике [3, 5].

В связи с тем, что почки являются одними из важнейших регуляторов обмена фосфора в организме, нарушение его гомеостаза/метаболизма при почечной патологии представляется пусковым фактором минеральных и костных нарушений (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) (МКН-ХБП). Гиперфосфатемия может развиваться уже при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако физиологические адаптивные механизмы, чутко реагирующие на перегрузку организма фосфором, такие как повышение продукции ФРФ-23, в дальнейшем и ПТГ, способствуют усилению фосфатурии с нивелированием повышенного уровня фосфора крови, что затрудняет раннюю серологическую диагностику гиперфосфатемии [6]. Аккумуляция фосфора крови, как отражение снижения его экскреции с мочой, в основном диагностируется с 4-й стадии ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В то же время по мере прогрессирования снижения функции почек эффек-

ты ФРФ-23 ослабевают, что связано с уменьшением экспрессии белка Клото в склерозированной почечной ткани, хотя концентрация ФРФ-23 в крови не снижается: у пациентов, находящихся на лечении диализом, значение ФРФ-23 крови может превышать физиологический уровень в 1000 раз. Считается, что, так как катаболизм и деградация ФРФ-23 происходит в почечной ткани, повышение ФРФ-23 крови при почечной недостаточности имеет ретенционный характер. Эти изменения могут предопределять становление «истинно-почечного» генеза гиперфосфатемии с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [7, 8].

Нарушение гомеостаза фосфора может быть причиной кальцификации сосудов еще до выявления его повышения в крови, поскольку признаки кальцификации сосудов наблюдаются уже у половины пациентов с 4-й стадией ХБП без сахарного диабета (СД) и у более 90% преддиализных пациентов с сахарным диабетом (СД) [9]. Гиперфосфатемия считается мощным фактором риска кальцификации сосудов при ХБП, тесно ассоциированной с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, особенно при СД1, при котором нарушение костного метаболизма может развиваться вне зависимости от функционального состояния почек [10]. Расстройство гомеостаза фосфора с повышением его вне- и внутриклеточного объема стимулирует сосудистые гладкомышечные клетки и способствует их переходу в остеобластический фенотип, обладающий способностью экспрессировать факторы транскрипции, связанные с дифференциацией остеобластов (Runx, Mx2 и osterix). Они активируют образование транскриптом остеобластов и стимулируют матричные везикулы, играющие роль в подавлении дифференциации моноцитов/макрофагов в остеокласт-подобные клетки, развитии кальцификации хрящевой ткани, апоптоза сосудистых гладкомышечных клеток и гетеротопической минерализации [11, 12]. Эти патогенетические механизмы, прежде всего, ведут к кальцификации сосудов при МКН-ХБП, а изменение баланса и активности индукторов и ингибиторов кальцификации, наличие сопутствующего системного воспаления и оксидативного стресса способствуют формированию медиакальциноза.

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные работы подтвердили связь гиперфосфатемии с неблагоприятным исходом. В работе R. Dhingra и соавт. с участием 3300 пациентов без сердечной недостаточности, перенесенного инфаркта миокарда и ХБП было показано, что относительный риск (ОР) развития сердечной недостаточности увеличивался в 1,74 раза при повышении фосфора крови на каждые 0,32 ммоль/л [13]. Роль гиперфосфатемии в выживаемости пациентов на диализе была убедительно продемонстрирована в крупном ретроспективном исследовании, проведенном на базе регистров US Renal Data System и Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave. Анализ данных показал, что ОР смерти от всех причин при уровне фосфора крови > 2,09 ммоль/л составлял 1,27 по сравнению с популяцией пациентов со значением фосфора крови в пределах от

0,77 до 2,09 ммоль/л. При этом факторами риска повышения фосфора крови, кроме гиперкреатининемии явились формирование терминальной стадии ХБП в молодом возрасте, наличие СД, женский пол, курение [14]. Изучение данных исследования CARE (Cholesterol And Recurrent Events) среди пациентов с гиперлипидемией и перенесенным инфарктом миокарда тоже выявило аналогичное значение ОР смерти [1,27 (95% ДИ 1,02–1,58) ( $p = 0,03$ )], указывающее на тесную независимую связь гиперфосфатемии и смертности пациентов от любых причин [15].

По данным 15-летнего проспективного исследования CARDIA (Coronary Artery Risk in Young Adults) было отмечено, что у 10% участников более высокий первоначальный уровень фосфора крови имеет тесную связь с кальцификацией коронарных артерий [16]. Помимо этого, было показано, что у 439 пациентов с ХБП молодого и среднего возраста с сохранной функцией почек повышение уровня фосфора крови на каждые 0,32 ммоль/л связано с учащением формирования кальцификации коронарных артерий на 21%, аортального и митрального клапанов на 25 и 62% соответственно [17].

В проведенных исследованиях была выявлена тесная ассоциация гиперфосфатемии и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая является одним из предикторов летальности пациентов с ХБП. Среди 208 больных с 2–4-й стадией ХБП (СКФ 30–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) со средним значением фосфора крови  $1,11 \pm 0,21$  ммоль/л имелась корреляционная связь между фосфором крови с индексом массы миокарда ЛЖ ( $r = 0,173$ ) [18]. Кроме того, высоконормальный уровень фосфора в крови, но в пределах референсных значений у 4055 молодых людей с нормальной функцией почек был связан с повышением риска развития гипертрофии ЛЖ, который составил 1,27 (95% ДИ 1,09–1,47) [19].

Исследования, проведенные среди пациентов с ХПБ, четко продемонстрировали, что превышение фосфора крови более 1,13 ммоль/л связано с существенным ростом ОР смерти (были изучены 6730 пациентов), а повышение фосфора крови на каждые 0,32 ммоль/л увеличивало риск на 18% (95% ДИ 1,12–1,25) (было проанализировано 327644 пациента из базы Medline) [20, 21].

Выделяют четыре фундаментальные стратегии воздействия на гиперфосфатемия у пациентов с ХБП: 1) модификация диеты (ограничение пищи, богатой фосфором); 2) лекарственная терапия (назначение фосфорсвязывающих препаратов (ФСР)); 3) контроль ВПГТ (мониторинг ПТГ и витамина Д в крови, своевременное назначение препаратов витамина Д, кальцимитетиков); 4) проведение адекватной диализной терапии (подбор эффективного режима перитонеального диализа или гемодиализа).

Соблюдение гипофосфатной диеты считается одной из самых трудновыполнимых задач для пациентов с ХБП. Ограничение фосфора с потребляемой пищей весьма затруднено в связи с высоким содержанием фосфатов в продуктах и напитках, в частности в полуфабрикатах, а также отсутствием в описании содержи-

мого продовольственного товара массы фосфатов [1, 22]. К тому же практически все продукты, богатые белком, содержат много фосфора, что особо актуально для диализных пациентов, которым предписывают потребление белка от 1,1 до 1,5 г/кг/сут во избежание развития белково-энергетической недостаточности. По этой причине пациентам, находящимся на лечении диализом, для снижения нагрузки фосфором следует учитывать так называемый «фосфорно-белковый коэффициент»<sup>1</sup>, и предпочтение отдавать продуктам с соотношением фосфора (мг) к белку (мг) менее 20 [23]. Исследования показали, что низкое потребление фосфатов с пищей, вплоть до вегетарианской диеты, приводило к нормализации уровня фосфора крови, снижению фосфатурии и концентрации ФРФ-23 крови [24,25]. Учитывая патофизиологические механизмы гиперфосфатемии, ограничение приема с пищей фосфора у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и на диализе (800–1000 мг фосфора с пищей в сутки, а в особых случаях – до 400–700 мг/сут) рекомендуется даже при его нормальном уровне крови<sup>2,3</sup> [23, 26].

Несмотря на особенности регуляции обмена фосфора при ХБП и роль в ней ФРФ-23 и ПТГ, нормофосфатемия не является показанием к назначению ФСР, хотя при их приеме может наблюдаться некоторое снижение фосфора крови и его экскреции с мочой, но без изменения со стороны концентрации ФРФ-23<sup>2</sup>. Гиперфосфатемия, трудно корригируемая диетическими мероприятиями, требует назначения ФСР. В то же время у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП и на диализе решение о назначении терапии, направленной на снижение фосфора крови, должно основываться на наличии персистирующего или прогрессирующего повышения фосфора крови. В 3-летнем исследовании COSMOS (the Current management Of Secondary hyperparathyroidism: A Multicenter Observation Study), включившем 227 диализных центров в Европе, было показано, что у пациентов, получающих ФСР с достижением уровнем фосфора крови от 1,16 до 1,67 ммоль/л, на 29% снижается общая и сердечно-сосудистая смертность по сравнению с 22% у пациентов без данной терапии [27].

На современном этапе основной целью назначения ФСР является снижение концентрации фосфора крови до референсных (нормальных) значений<sup>4</sup> [25] в то время как поддержание нормофосфатемии на фоне лечения ФСР возможно у большинства пациентов с 4-й стадией ХБП СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но затруднительно у диализной когорты пациентов, у которых в 70% случаев имеется превышение значения фосфора крови выше нормальных, несмотря на терапию ФСР [28].

Действие большинства ФСР основано на соединении препарата с ионами фосфора с дальнейшей преципита-

<sup>1</sup> Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян Е.М., Ермаков Ю.А. под редакцией профессора Смирнова А.В. Настольная книга по питанию для больных с хронической почечной недостаточностью. СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2004.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство, 1999.

<sup>4</sup> Там же.

цией в виде нерастворимых и неабсорбируемых комплексов в кишечнике со снижением его всасывания и последующим выведением их с фекалиями. В настоящее время имеется ряд эффективных ФСП, различных по своему составу и влиянию на показатели минерального и костного обмена (табл.) [7, 22, 29, 30, 31].

В клинической практике алюминийсодержащие ФСП, используемые с 70-х гг., назначают редко в связи с риском развития алюминиевой интоксикации при длительном приеме (в кишечнике всасывается 0,1% алюминия (Al)). Токсическое действие Al проявляется когнитивными нарушениями (Al проникает через гематоэнцефалический барьер), развитием остеопороза (Al блокирует минерализацию остеоида) и микроцитарной анемии (Al связывается с ферритином и трансферрином). Но в то же время гидроксид алюминия считается весьма эффективным средством, дополнительным преимуществом которого является возможность образовывать с ионами фосфора соединение, которое маскирует сам фосфор в крови. В настоящее время препарат назначают кратковременно (2–4 нед.) в качестве скорой помощи при необходимости быстро устранить чрезмерную гиперфосфатемию<sup>5</sup> [7, 22, 29, 30, 32].

Повсеместное применение получили кальцийсодержащие ФСП (КС-ФСП). Вместе с тем прием этих препаратов без регулярного мониторинга уровня кальция крови может сопровождаться перегрузкой организма кальцием, особенно при совместном назначении с препаратами витамина Д. Карбонат кальция имеет длительное время распада, связывается с фосфором в кислой среде желудка (рН 5,0), ощелачивая ее, и там же частично теряет свою эффективность вследствие конкурирования ионов водорода с фосфором. Поэтому действие карбоната кальция может быть ограничено при приеме пациентами с ХБП ингибиторов протонной помпы. Преимуществом ацетата кальция считается, что он в три раза меньше вызывает гиперкальциемию, чем карбонат кальция, и столько же раз эффективнее связывает фос-

фор, но может вызывать некоторые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и запор, особенно в случае приема слишком высоких доз) [7, 22, 29, 30]. При назначении КС-ФСП во избежание развития гиперкальциемии и кальцификации сосудов, формирования адинамической костной болезни со снижением концентрации ПТГ ниже референсных значений у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП и на диализе не рекомендуется использование максимальных доз препаратов и особо необходим динамический контроль за уровнем кальция крови с целью поддержания его в рамках нормальных значений<sup>2</sup> [26].

Для достижения нормофосфатемии при высоком риске развития гиперкальциемии основной альтернативой коррекции гиперфосфатемии является применение препаратов, не содержащих в своем составе кальций, – кальций-несодержащих ФСП (КНС-ФСП). Эти препараты нашли широкое применение у пациентов с ХБП – изначально севеламер гидрохлорид, в дальнейшем – севеламер карбонат, которые практически эквиваленты по своей гипофосфатной активности. Особым преимуществом севеламера карбоната является отсутствие развития метаболического ацидоза или его усиления на фоне приема препарата [7, 22, 29, 30, 31]. Севеламер, помимо высокоэффективного фосфоросвязывающего действия, в желудочно-кишечном тракте соединяется с желчными кислотами, что может снизить уровень липопротеидов низкой плотности в крови. В дополнение не было выявлено связывания препарата с липофильными лекарственными препаратами, такими как эналаприл, метопролол, дигоксин и варфарин, что могло бы повлиять на их метаболизм [34, 35].

В исследовании Treat to Goal, проведенном среди диализных пациентов, было продемонстрировано, что севеламер не вызывает гиперкальциемию и в меньшей степени снижает уровень ПТГ по сравнению с КС-ФСП (карбонат кальция, ацетат кальция) [36]. Было выявлено, что прием севеламера ассоциирован с низкой степенью кальцификации коронарных артерий по шкале Агатстона: на фоне приема севеламера и КС-ФСП средний процент кальцификации коронарных артерий

<sup>5</sup> Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство, 1999.

- **Таблица.** Фосфорсвязывающие препараты
- **Table.** Phosphate-binding agents

Тип фосфорсвязывающего препарата	Международное непатентованное наименование	Комментарии
Алюминийсодержащий	Гидроксид алюминия	Эффективен при широком диапазоне рН желудка и тонкого кишечника, выраженные побочные эффекты от алюминия, не установлена безопасная доза
Кальцийсодержащие	Карбонат кальция, ацетат кальция	Эффективность при приеме больших доз, риск развития гиперкальциемии и кальцификации сосудов
Кальций-/магнийсодержащий	Ацетат кальция + карбонат магния	Развитие гиперкальциемии и гипермагнеземии в безопасных пределах
Кальцийнесодержащие	Севеламера гидрохлорид, севеламера карбонат, карбонат лантана	Гиполипидемическое действие, метеоризм
Железосодержащий	Комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (железа оксигидроксид)	Изменение цвета кала, диарея

составил 6 и 25% соответственно ( $p = 0,02$ ), аорты – 5 и 28% соответственно ( $p = 0,02$ ). К тому же применение севеламера приводило к улучшению податливости артериальной стенки у пациентов на диализе: прием препарата в течение 11 месяцев способствовал достоверному снижению скорости пульсовой волны, что в большей степени может объясняться отсутствием кальция в препарате [37, 38]. Изучение смертности у 2103 диализных пациентов в многоцентровом рандомизированном исследовании DCOR study не выявило различия в общей смертности в зависимости от приема КС-ФСП и КНС-ФСП (умерли 267 и 275 человек соответственно;  $p = 0,4$ ). Тем временем у пациентов, принимающих севеламер, но в возрасте  $\geq 65$  лет (они составляли 44% от общего числа пациентов), общая смертность оказалась значимо ниже ( $p = 0,002$ ) [39]. Имеются работы, которые показали, что прием севеламера достоверно снижает общую смертность пациентов на диализе, чем лечение КС-ФСП, – 5,3/100 пациентов в год и 10,6/100 пациентов в год соответственно ( $p = 0,016$ ), при этом независимым предиктором смертности явилось значение коронарного кальция [40]. В исследовании B. Di Iorio и соавт. была отмечена низкая сердечно-сосудистая смертность, в частности от аритмий ( $p < 0,001$ ), у диализных пациентов, принимающих севеламер, а не карбонат кальция, как и общая кардиоваскулярная смертность и смертность от любых причин [41]. Значительное преимущество приема КНС-ФСП четко продемонстрировал метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований (всего 4 662 пациента на диализе и не на диализе), проведенный S.A. Jamal и соавт. [42]. Авторы показали снижение ОР общей смертности на 22% (0,78; 98% ДИ 0,61–0,98) у пациентов, принимавших КНС-ФСП (севеламер), по сравнению с группой пациентов, находящихся на лечении КС-ФСП (карбонат кальция, ацетат кальция). Другой метаанализ, включивший 25 исследований с 4 770 пациентами (из них 88% пациентов находились на лечении гемодиализом), продемонстрировал, что севеламер снижает ОР смерти от любых причин (ОР 0,54; ДИ 95% 0,32–0,93) [43]. Таким образом, применение севеламера позволит замедлить развитие кальцификации сосудов, сократить частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и снизить кардиоваскулярную и общую смертность в популяции пациентов с ХБП.

Из ряда ФСП одним из эффективных считается препарат, состоящий из комбинации кальция ацетата и карбоната магния [7, 22, 29]. В работе A.L. de Francisco и соавт. было показано, что препарат обладает одинаковым гипофосфатным действием, как и севеламер, у пациентов на диализе. Наряду с этим, этот ФСП не оказывает влияние на уровень ионизированного кальция в крови, хотя наблюдалось достоверное повышение общего кальция в крови (на 0,0477 ммоль/л;  $p = 0,0032$ ), которое не было ассоциировано с высоким риском развития гиперкальциемии, а выявленная гипермагниемия считалась асимптоматической (0,2597 ммоль/л,  $p < 0,0001$ ) [44]. В эксперименте было показано, что маг-

ний оказывает негативное действие на кальцификацию сосудов и остеогенную дифференциацию путем увеличения и восстановления активности рецепторов типа меластатина-7, повышения экспрессии антикальцификационных протеинов (остеопонтин, костный морфогенетический протеин (BMP-7) и Gla-протеин) и снижает концентрацию ПТГ [7]. Проведенные исследования показали, что комбинация кальция ацетата и карбоната магния может предохранять от кальцификации сосудов, улучшить толщину интимы-медиа сонной артерии у пациентов на диализе [45,46].

Преимуществом другого ФСП – карбоната лантана опять же считается отсутствие в его составе кальция, что способствует одинаковой фосфорсвязывающей активности препарата при колебании pH от 1 до 7 и эффективности в кислой среде желудка и при более высокой pH двенадцатиперстной и тонкой кишки. К тому же карбонат лантана является высоконерастворимым соединением – только 0,001% препарата абсорбируется в кишечнике [5]. В работе J.V. Torregrossa и соавт. среди 522 пациентов на диализе было показано значимое гипофосфатное действие карбоната лантана: фосфор крови через 12 мес. лечения снизился с  $2,06 \pm 0,54$  до  $1,58 \pm 0,45$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) [46]. Применение карбоната лантана в монотерапии или в комбинации с другими ФСП было ассоциировано со снижением ОР смерти, а исследование, проведенное среди японской популяции пациентов, показало улучшение выраженности ренальной остеодистрофии/динамической костной болезни в течение 1 года наблюдения [27, 47]. Вместе с тем при его назначении необходимо учитывать, что препарат имеет свойство ингибировать цитохром P450, что может привести к нарушению метаболизма различных фармакологических препаратов [5].

Недавно для контроля гиперфосфатемии у пациентов, находящихся на лечении диализом, начал использоваться ФСП, содержащий железо – комплекс  $\beta$ -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (железа оксигидроксид) [22, 29, 48]. Исследования показали, что этот препарат по своей гипофосфатной эффективности не превосходит севеламер – среднее изменение в уровне фосфора крови в течение 12 недель терапии пациентов на диализе составило -0,71 и -0,79 ммоль/л соответственно. Кроме того, число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, влияющих на качество жизни и общее самочувствие пациентов, принимавших железа оксигидроксид, было намного больше по сравнению с группой пациентов, находившихся на терапии севеламером, – 83,2 и 76,1% соответственно. На фоне приема железа оксигидроксида наиболее часто развивались диарея (20,1%) и обесцвечивание стула (15,4%), чем у лиц, принимавших севеламер (7,5 и 0,3% соответственно). Необходимо обратить внимание, что, несмотря на сравнимую эффективность обоих препаратов в отношении снижения фосфора крови, на фоне приема железа оксигидроксида в 1,4 раза чаще встречалась гиперфосфатемия, чем при приеме севеламера, – 11,2 и 7,8% соответственно [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные ФСП обладают своими преимуществами и недостатками, а наличие выбора препарата дает возможность подобрать наиболее эффективную и безопасную фосфорсвязывающую терапию с учетом лабораторных показателей крови (ионизированный и общий кальций, фосфор, ПТГ, витамин Д) и данных инструментального исследования (оценка минеральной плотности костной ткани (денситометрия) и биопсия кости). Вместе с тем достижение целевых (нормальных) значений фосфора крови во многом зависит от приверженности пациента к гипофосфатной диете, своевременному приему ФСП (во время еды) и регулярному обследованию показателей минерального и костного обмена (диспансерное наблюдение).

Гемодиализ, проводимый три раза в неделю, позволяет удалить лишь объем ежедневной пищевой нагрузки фосфором организма. Вследствие этого неотъемлемой частью успешного контроля гиперфосфатемии является проведение диализного лечения с адекватным удалением фосфора из крови пациента. Следовательно, при выявлении персистирующей гиперфосфатемии, связанной с неэффективностью заместительной почечной терапии, возможно, потребуется изменение ее методики: при лечении перитонеальным диализом возможен пересмотр режима диализа, состава растворов и их комбинации, а при лечении программным гемодиализом – проведение ежедневного или ночного гемодиализа с использованием диализатора, соответствующего массе и площади поверхности тела пациента, оценка функции сосудистого доступа, выявление и устранение рециркуляции, установление адекватной скорости потока крови, диализата и длительности процедуры [22].

Одной из первоначальных целей снижения уровня фосфора крови является предупреждение, контроль развития ВГПТ и торможение его перехода в более тяжелую стадию с усугублением гиперфосфатемии, мобилизации фосфора из костной ткани. В настоящее время имеется ряд препаратов для коррекции ВГПТ: нативные, активные и синтетические формы витамина Д и кальцимитетики. Между тем на современном этапе оптимальный уровень ПТГ у пациентов с 3а–5-й стадией ХБП и не на диализе не установлен, но при прогрессирующем росте концентрации ПТГ с превышением референсных значений необходимо назначение аналогов витамина Д, кальцитриола на регулярной основе, а у пациентов на диализе показано применение аналогов витамина Д, кальцитриола и кальцимитетиков в виде монотерапии или в комбинации [22, 26].

Необходимо выделить перспективы, которые могли бы способствовать более эффективному контролю гиперфосфатемии: 1) всеобщее распространение маркировки о содержании фосфора в продовольственных товарах, повышение знаний пациента с ХБП о биодоступности фосфора в различных продуктах питания; 2) в дополнение к средствам, способствующим снижению абсорбции фосфора в кишечнике, необходима разработка препаратов, действие которых будет направлено на торможение клеточного транспорта фосфора в кишечнике (таргетная терапия); 3) определение метода количественной оценки эффективности удаления фосфора крови при диализной терапии; 4) создание новых инновационных препаратов для более успешного лечения ВГПТ [22].

Поступила / Received 30.07.2019  
Отрецензирована / Review 20.08.2019  
Принята в печать / Accepted 03.09.2019

## Список литературы / References

1. Ospina C.A.G., Holguin M.C., Escobar D.C., Valencia C.A.R. Importance of hyperphosphatemia in chronic kidney disease, how to avoid it and treat it by nutritional measures. *Rev Colomb Nefrol.* 2017;4(1):24-41. doi: 10.22265/acnef.4.1.270.
2. Hruska K.A., Mathew S., Lund R., Qiu P., Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(2):148-157. doi: 10.1038/ki.2008.130.
3. Prasad N., Bhadauria. Renal phosphate handling: physiology. *Indian Endocrinol Metab.* 2015;17(4):620-227. doi: 10.4103/2230-8210.113752.
4. Takashi Y., Fukumoto S. FGF23-Klotho axis in CKD. *Renal Replacement Therapy.* 2016;2(2):20. doi: 10.1186/s41100-016-0032-4.
5. Kumar R., Thopsmon R. The regulation of parathyroid hormone secretion. *J Amer Soc Nephrol.* 2011;22(2):224-224. doi: 10.1681/ASN.2010020186.
6. Cannata-Andía J.B., Martin K.J. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(4):541-547. doi: 10.1093/ndt/gfv055.
7. Hutchison A.J., Smith C.P., Brenchley P.E.C. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(10):578-589. doi: 10.1038/nrneph.2011.112.
8. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl.* 2011;(121):24-27. doi: 10.1038/ki.2011.27.
9. Sigrist M., Bungay P., Taal M.W., McIntyre C.W. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):707-714. doi: 10.1093/ndt/gfi236.
10. Бирагова М.С., Мартынов С.А., Грачева С.А. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет.* 2012;(4):74-80. doi: 10.14341/2072-0351-5542.
11. Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2012;(4):74-80. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5542.
12. Li X., Wang H.Y., Giachelli C.M. Role of sodium-dependent phosphate co-transporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation Research.* 2006;(98):905-912. doi: 10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7.
13. Cannata-Andía J.B., Roman-García P., Hruska P. The connection between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3429-3436. doi: 10.1093/ndt/gfr591.
14. Dhingra D., Gona P., Benjamin E.J., Wang T.J., Aragam J., D'Agostino Sr., Kannel W.B., Vasan R.S. Relation of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in community. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):812-818. doi: 10.1093/eurjhf/hfq106.
15. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-617. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176.
16. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., Gao Z., Curhan G. Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relationship between serum phosphate level and cardiovascular event rate

- in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112(17):2627-2633. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198.
16. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):397-404. doi: 10.1681/ASN.2008020141.
  17. Kathryn L. Adeney, David S. Siscovick, Joachim H. Ix, Stephen L. Seliger, Michael G. Shlipak, Nancy S. Jenny, Bryan R. Kestenbaum. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):381-387. doi: 10.1681/ASN.2008040349.
  18. Chue C.D., Edwards N.C., Moody W.E., Steeds R.P., Townend J.N., Ferro C.J. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: A cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98(3):219-224. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300570.
  19. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphate and left ventricular hypertrophy in young adults: The coronary artery risk development in young adults study. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(1):37-44. doi: 10.1159/000203348.
  20. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., Patterson DJ., Seliger S.L., Young B., Sherrard DJ., Andress D.L. Serum phosphate level and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):520-528. doi: 10.1681/ASN.2004070602.
  21. Palmer S.C., Hayden A., Macaskill P., Pellegrini F., Craig J.C., Elder G.J., Strippoli G.F. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(11):1119-27. doi: 10.1001/jama.2011.308.
  22. Cannata-Andía J.B., Martin K.J. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):541-7. doi: 10.1093/ndt/gfv055.
  23. Beto J.A., Ramirez W.E., Bansal V.K. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian Nutritionist. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(7):1077-87. doi: 10.1016/j.jand.2013.12.009.
  24. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A., Jackman L.A., Radcliffe J.S., Trevino L.L., Donahue S.E., Asplin J.R. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):257-264. doi: 10.2215/CJN.05040610.
  25. Chauveau P., Koppe L., Combe C., Lasseur C., Trolonge S., Aparicio M. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):199-207. doi: 10.1093/ndt/gfy164.
  26. 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* (2011). 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
  27. Cannata-Andía J.B., Fernández-Martín J.L., Locatelli F., London G., Gorriz J.L., Floege J., Ketteler M., Ferreira A., Covic A., Rutkowski B., Memmos D., Bos W.J., Teplan V., Nagy J., Tielemans C., Verbeelen D., Goldsmith D., Kramar R., Martin P.Y., Wüthrich R.P., Pavlovic D., Benedik M., Sánchez J.E., Martínez-Cambor P., Naves-Díaz M., Carrero J.J., Zoccali C. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84(5):998-1008. doi: 10.1038/ki.2013.185.
  28. Merjanian R., Budoff M., Adler S., Berman N., Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int*. 2003;64(1):263-271. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00068.x.
  29. Chan S., Au K., Francis R., Made D.W., Johnson D.W., Pillars P. Phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Aust Prescr*. 2017;40(1):10-14. doi: 10.18773/austprescr.2017.002.
  30. Vervloet M.G., van Ballegooijen J. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.036.
  31. Мартынов С.А., Бирагова М.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек. *Медицинский совет*. 2013;(5-6):98-101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21168655>.
  32. Martynov S.A., Biragova M.S., Shamkhalova M. Sh., Shestakova M.V. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(5-6):98-101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21168655>.
  33. Wills M.R., Savory J. Aluminium poisoning dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anemia. *Lancet*. 1983;2(8340):29-34. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90014-4.
  34. Elder G.J., Center J. The role of calcium and non-calcium-based phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(Suppl 2):42-46. doi: 10.1111/nep.13031.
  35. Burke S., Amin N., Incerti C., Plone M., Watson N. Sevelamer hydrochloride, a nonabsorbed phosphate-binding polymer, does not interfere with digoxin or warfarin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(2):193-198. doi: 10.1177/00912700122009872.
  36. Burke S., Amin N., Incerti C., Plone M., Lee J.W. Sevelamer hydrochloride, a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensive in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(1):199-205. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Sevelamer-hydrochloride-Renegal-phosphate-binding/11210402.html>.
  37. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(1):245-252. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x.
  38. Othmane T.E.H., Bakonyi G., Egresits J. et al. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: A prospective observational study. *Hemodial Int*. 2007;11(Suppl 3):13-21. doi: 10.1111/j.1542-4758.2007.00224.x.
  39. Takenaka T., Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:811-816. doi: 10.1093/ndt/gfh656.
  40. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L., Reed J., Fischer D., Garrett L., Ling B.N., Chasan-Taber S., Dillon M.A., Blair A.T., Burke S.K. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72(9):1130-7. doi: 10.1038/sj.ki.5002466.
  41. Block G.A., Raggi P., Bellasi A., Kooienga L., Spiegel D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71(5):438-441. doi: 10.1038/sj.ki.5002059.
  42. Di Iorio B., Molony D., Bell C., Cucciniello E., Bellizzi V., Russo D., Bellasi A; INDEPENDENT Study Investigators. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):771-778. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.023.
  43. Jamal S., Vandermeer B., Raggi P., Mendelssohn D.C., Chatterley T., Dorgan M., Lok C.E., Fitchett D. Effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9900):1268-77. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1.
  44. Patel L., Bernard L.M., Elder G. Sevelamer versus calcium based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615.
  45. de Francisco A.L., Leidig M., Covic A.C., Ketteler M., Benedyk-Lorens E., Mircescu G.M., Scholz C., Ponce P., Passlick-Deetjen J. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3707-3717. doi: 10.1093/ndt/gfq292.
  46. Covic A., Passlick-Deetjen J., Krocak M., Büschges-Seraphin B., Ghenu A., Ponce P., Marzell B., de Francisco A.L. A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers: post hoc evaluation from a controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2383-2392. doi: 10.1093/ndt/gft203.
  47. Torregrosa J.V., González-Parra E., González M.T., Cannata-Andía J. Rufus study: efficacy and safety of lanthanum carbonate in clinical practice in Spain. *Nefrologia*. 2014;34(3):360-368. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Mar.12287.
  48. Shigematsu T., Tokumoto A., Nakaoka A., Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial*. 2011;15(2):176-84. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00898.x.
  49. Cernano V., Santoro D., Lacquaniti A., Constantino G., Visconti L., Buemi A., Buemi M. Phosphate binders for treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2016;9(1):11-19. doi: 10.2147/IJNRD.S78040.
  50. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., Rastogi A., Chong E.M., Gaillard S., Lisk L.J., Sprague S.M.; PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86(3):638-47. doi: 10.1038/ki.2014.58.

**Информация об авторах:**

**Мартынов Сергей Андреевич**, д.м.н., заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения почечной патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: smartynov@inbox.ru

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н., заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: shamkhalova@mail.ru

**Information about the authors:**

**Sergey A. Martynov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Room for Extracorporeal Techniques in the Treatment of Renal Pathology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: smartynov@inbox.ru

**Minara Sh. Shamkhalova**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Diabetic Kidney Disease and Post-Transplant Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: smartynov@inbox.ru

**НОВОСТИ****ДИАБЕТ ВТОРОГО ТИПА ВСЕ ЧАЩЕ ДИАГНОСТИРУЕТСЯ У ШКОЛЬНИКОВ И ДАЖЕ МАЛЫШЕЙ**

Недавнее исследование показало, что за последние годы возросло число случаев заболевания сахарным диабетом 2-го типа среди детей и подростков 10–19 лет. Прежде это заболевание считалось взрослым, поскольку развивалось годы, в отличие от диабета 1-го типа, который считается юношеским. Но сегодня все чаще врачи диагностируют 2-й тип у школьников и даже малышей. По мнению врачей, рост случаев этого заболевания – одно из последствий увеличения количества детей с ожирением. Исследователи изучили данные о детях и подростках 10–19 лет в пяти штатах (Калифорния, Колорадо, Огайо, Южная Каролина и Вашингтон), сравнив информацию 2002–2003 и 2011–2012 гг., и пришли к выводу, что заболеваемость СД2 значительно возросла, причем независимо от возраста, пола, расы или этнической принадлежности. Ежегодно в конце изучаемого периода это заболевание диагностировалось у 1 500 детей и подростков. Тем не менее бремя случаев диабета распределяется неодинаково. Например, в 2003 г. случаи заболевания чаще регистрировались у коренных американцев. К 2012 г. у белых по-прежнему была самая низкая заболеваемость, а у коренных американцев – самая высокая, но разрыв увеличился с 3,9 до 46,5 случая на 100 тыс. человек. Между белыми и коренными американцами была молодежь из Азии (12,2 случая на 100 тыс. человек), латиноамериканцы (18,2 случая на 100 тыс. человек) и афроамериканцы (32,6 случая на 100 тыс. человек). Расширяется и гендерный разрыв. В начале исследования заболеваемость СД2 составляла 7 случаев на 100 тыс. мальчиков и 11,1 случая на 100 тыс. девочек. Со временем этот разрыв лишь увеличился. Исследователи посчитали, что ежегодное увеличение заболеваемости СД2 составляло 3,7% для мальчиков и 6,2% для девочек. А вот рост случаев диабета среди разных возрастных групп практически не различался и составил в среднем 5%. К сожалению, чем раньше развивается это заболевание, тем больше ущерба здоровью оно наносит.

