

© А.Р. Волкова, В.С. Мозгунова, М.Е. Черная, А.О. Собенин, В.М. Лагойко, Б.Г. Лукичев, 2020
УДК 616.379-008.64 : 616.61-008.6] : 612.352.12

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-46-54

А.Р. Волкова^{1,}, В.С. Мозгунова¹, М.Е. Черная¹, А.О. Собенин¹,
В.М. Лагойко¹, Б.Г. Лукичев²*

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

¹Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Актуальность исследования вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией обусловлена инвалидизацией трудоспособного населения и высокой смертностью на фоне практически необратимого прогрессирования диабетической нефропатии. Статья посвящена обзору современных рекомендаций по сахарному диабету и диабетической нефропатии, подробно освещены вопросы этиопатогенеза диабетической нефропатии. Описана роль почек в гомеостазе глюкозы - почечный глюконеогенез, реабсорбция глюкозы почками – в норме и при патологии. Подробно описана роль почек в поддержании энергетического гомеостаза, нарушения гомеостаза глюкозы в условиях хронической болезни почек. В качестве одного из критериев определения уровня контроля сахарного диабета используются показатели вариабельности гликемии. Описаны основные параметры вариабельности гликемии, их диагностическое значение, методика исследования вариабельности гликемии. Представлены литературные данные о вариабельности гликемии у пациентов с диабетической нефропатией. Рассмотрено влияние вариабельности гликемии на течение диабетической нефропатии. Изложены параметры вариабельности гликемии, их изменения у больных сахарным диабетом в зависимости от стадии диабетического поражения почки. Представлены предварительные результаты исследования вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии. Представленный материал является крайне актуальным для разработки и внедрения в клиническую практику новых методов контроля гликемии для оптимизации лечебной тактики, предотвращения формирования микрососудистых осложнений и ранней инвалидизации больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, SGLT2

A.R. Volkova^{1,}, V.S. Mozgunova¹, M.E. Chernaya¹, A.O. Sobenin¹,
V.M. Lagoyko¹, B.G. Lukichev²*

GLYCEMIC VARIABILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY

¹ Department of The Faculty Therapy, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; ² Department of Propedeutics of Internal Diseases, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

ABSTRACT

The relevance of the study of glycemic variability in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy is due to disability of the able-bodied population and high mortality against the background of the almost irreversible progression of diabetic nephropathy. The article highlights modern ideas about the influence of various factors on the occurrence of diabetic nephropathy and its course. The article is devoted to a review of current recommendations on diabetes mellitus and diabetic nephropathy; the etiopathogenesis of diabetic nephropathy was described in detail. The role of the kidneys in glucose homeostasis, renal gluconeogenesis, and glucose reabsorption by the kidneys in healthy and in pathology is described. Detailed expositions of glycemic variability parameters, their changes in patients with diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney damage are presented. The role of the kidneys in maintaining energy homeostasis, impaired glucose homeostasis in conditions of chronic kidney disease is described. We analyzed different options for insulin therapy, their advantages, and disadvantages in patients with diabetes mellitus with diabetic nephropathy. The presented material is extremely relevant for the development and implementation in the clinical practice of glycemic control methods to optimize treatment tactics, prevent the formation of microvascular complications, and early disability of patients with diabetes mellitus.

Keywords: glycemic variability, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, SGLT2

* Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +78123386646; E-mail: volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

*Volkova A.R. 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

Для цитирования: Волкова А.Р., Мозгунова В.С., Черная М.Е., Собенин А.О., Лагойко В.М., Лукичев Б.Г. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической нефропатии. *Нефрология* 2020;24(4):46-54. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-46-54

For citation: Volkova A.R., Mozgunova V.S., Chernaya M.E., Sobenin A.O., Lagoiko V.M., Lukichev B.G. Glycemic variability in patients with diabetes mellitus and different stages of diabetic nephropathy. *Nephrology* 2020;24(4):46-54 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-46-54

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет. Сахарный диабет характеризуется хроническим прогрессирующим течением и ассоциирован с высокой инвалидизацией ввиду развития многочисленных микро-и макрососудистых осложнений. Сахарный диабет занимает лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии [1]. В развитых странах 20–50% пациентов от общего количества поступающих для проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) страдают сахарным диабетом. В Российской Федерации сахарный диабет, как причина терминальной почечной недостаточности (тПН), составляет 11,3% от всего количества пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии [2]. Варианты почечной патологии при СД имеют различные механизмы формирования, а также динамику прогрессирования и методы лечения. Сочетание СД и ХБП носит взаимно отягощающий характер. Учитывая темпы роста количества больных диабетом, а также распространенность диабетической нефропатии (в среднем 30%), к 2035 г. можно ожидать увеличение количества больных СД с той или иной стадией ХБП до 177,6 млн человек [3]. Несмотря на большие достижения в контроле уровня гликемии и ренопротективной терапии, продолжается увеличение распространенности терминальной почечной недостаточности (тПН) у больных СД: за период с 1990 по 2006 г. на 9% в год у лиц с СД 1 типа в возрасте от 20 до 49 лет (согласно Объединенной системе данных о донорских почках США – USRDS). Формирование диабетической нефропатии (ДН) находится в тесной зависимости от длительности СД: у больных с длительностью диабета 1-го типа до 10 лет составляет 5–6%, до 20 лет – 20–25%, до 30 лет – 35–40%, до 40 лет – 45%. Наибольшая частота развития диабетической нефропатии приходится на сроки от 15 до 20 лет длительности СД [3]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, распространенность ХБП у взрослых пациентов значимо возросла, увеличившись с 2013 по 2016 г. в 2 раза при СД 1 типа и в 3,7 раза при СД 2 типа [4].

У лиц с нормальным углеводным обменом уровень гликемии характеризуется низкой вариабель-

ностью и находится в довольно узком интервале значений: диапазон средних значений составляет $5,09 \pm 0,38$ ммоль/л [5]. Известно, что в норме почки инактивируют до 30–40% молекул инсулина [6]. Клиренс инсулина почками осуществляется двумя основными механизмами: первый – включает в себя клубочковую фильтрацию молекул инсулина с последующей реабсорбцией их из просвета проксимального отдела нефрона внутрь эпителиоцита; второй механизм включает диффузию молекул инсулина из просвета перитубулярных капилляров, последующее связывание их с базолатеральной мембраной и поступление в эпителиальные клетки [6]. Внутри эпителиоцитов молекулы инсулина подвергаются деградации с помощью лизосомальных ферментов, инсулиновой протеазы и глутатионинсулинтрансгидрогеназы [6]. Снижение функции почек, очевидно, увеличивает период полураспада инсулина, поэтому при почечной недостаточности потребность в инсулине у больных СД снижается.

Известно, что глюконеогенез осуществляется в почках и печени. Особенностью данного процесса в почках является его зависимость от времени, прошедшего после приема пищи: выделяют постабсорбтивный (через 14–16 ч после приема пищи) и постпрандиальный (включает интервалы по 4–6 ч трижды в течение дня) периоды [5]. Почечная продукция глюкозы в кровь в постабсорбтивный период составляет около 10 мкмоль/(кг·мин) [6] и является результатом гликогенолиза и глюконеогенеза. В отличие от печени почки не способны продуцировать глюкозу путем гликогенолиза [6]. Почки и печень также отличаются источниками глюконеогенеза: в то время как лактат является основным субстратом глюконеогенеза в обоих органах, в его отсутствие почки способны использовать глутаминовую кислоту, печень в таком случае, преимущественно, утилизирует аланин [6].

В постпрандиальный период скорость глюконеогенеза в почках увеличивается в два раза, обеспечивая около 60% общей эндогенной продукции глюкозы [6]. Глюконеогенез протекает в корковом веществе, тогда как в мозговом веществе протекает гликолиз, сопровождающийся распадом молекул глюкозы [7]. В постабсорбтивный период почки утилизируют около 10% от общего количества глюкозы [6].

Установлена роль почек в гомеостазе глюкозы путем реабсорбции ее из клубочкового ультрафильтрата в общий кровоток [8]. При скорости клубочковой фильтрации около 180 л/сут и средней концентрации глюкозы в плазме 5,5 ммоль/л почки ежедневно реабсорбируют около 180 г глюкозы [9]. Реабсорбция глюкозы из клубочкового фильтрата осуществляется в проксимальных извитых канальцах при помощи натрий-глюкозных ко-транспортеров (SGLT) [10–12], среди которых наибольшее значение имеют SGLT1 и SGLT2. SGLT2 расположены в S1- и S2-сегментах извитого проксимального канальца [9], с их помощью реабсорбируется до 90% молекул глюкозы [9], [13]. Остальные 10% реабсорбируются с помощью SGLT1, обладающих более высокой аффинностью, но низкой способностью к транспорту молекул глюкозы. Данный переносчик расположен в S3-сегменте проксимального канальца [9]. Доказано, что клетки проксимальных извитых канальцев у пациентов с СД содержат значительно большее количество SGLT2, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, что приводит к увеличению реабсорбции глюкозы [12].

Диабетическая нефропатия (ДН), как форма патологии при СД, характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов. Принято выделять три стадии ДН: стадию микроальбуминурии (МАУ); стадию протеинурии с сохраненной экскреторной функцией почек и стадию почечной недостаточности (ПН). При этом было установлено, что только на этапе МАУ («немая» стадия) возможно *предотвращение* прогрессирования патологии почек и предупреждение развития ПН [14]. До недавнего времени единственным используемым методом ранней диагностики ДН являлось определение микроальбуминурии, однако последние исследования указывают на высокую распространенность нормоальбуминурической формы, особенно среди больных СД 2 типа, это может быть связано с повышением эффективности сахароснижающей, гипотензивной и липидснижающей терапии, широким использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, отказом от курения [15].

По последним данным, начальные структурные и функциональные изменения в ткани почек развиваются задолго до повышения экскреции альбумина с мочой. Появилась необходимость разработки способов осуществления ранней диагностики ДН и оценки риска ее прогрессирования. По результатам недавних исследований, была подтверждена ключевая роль подоцитов в механизмах, приводящих к

МАУ и протеинурии, что позволило использовать методы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения с помощью мочевых тестов [16].

Важную роль в развитии диабетической нефропатии играют окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, стресс эндоплазматического ретикулума, активация цитокинов и факторов воспаления. Было доказано, что продукты ковалентного неэнзиматического связывания протеинов и глюкозы аккумулируются в тканях больных сахарным диабетом, нарушая структурные свойства внеклеточного матрикса, а также вызывают утолщение базальной мембраны. Продукты повышенного гликозилирования белков вызывают ряд изменений, приводящих к дисфункции сосудов, увеличению продукции внеклеточного матрикса, гломерулосклерозу.

Гипергликемии отводится ведущая роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [17]. Хроническая гипергликемия индуцирует неферментное гликирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию. Известно, что гипергликемия оказывает прямое глюкозотоксическое действие, связанное с активацией протеинкиназы С, которая регулирует сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток и активность тканевых факторов роста. При длительной гипергликемии происходят активация оксидативного стресса, образование свободных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием. Нарушается синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки – гепарансульфата, что приводит к потере базальной мембраной зарядоселективности и, как следствие, к микроальбуминурии с прогрессированием в протенурию. Все эти процессы приводят к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса.

Однако микрососудистые осложнения сахарного диабета в основном опосредуются не гипергликемией, а высокой вариабельностью гликемии (ВГ), т. е. быстрым повышением и/или снижением, а также большой амплитудой ее значений в течение дня. По мнению В. Kovatchev и соавт., вариабельность в эугликемическом диапазоне представляет собой меньший риск развития осложнений, чем экскурсии глюкозы вне этого интервала [18]. Известно, что максимальные колебания гликемии (чередование пиков и выраженных падений уровня глюкозы) наблюдаются у пациентов с СД 1 типа на фоне некорректной инсулинотерапии и изменений реакции регуляторных систем на такие внешние факторы, как физические нагрузки, стрессовые ситуации, нарушения диеты [19, 20]. В меньшей степени ВГ выражена у пациентов с СД 2 типа, где основной

вклад в подъемы гликемии вносит постпрандиальная гипергликемия, а в снижения – дозировка сахароснижающих препаратов. При этом для колебаний гликемии характерны большая амплитуда и продолжительность пиков в сравнении со здоровыми лицами [21]. Вероятно, это связано с сохранением остаточной секреции инсулина и ее способностью сглаживать колебания гликемии [22].

В последнее время достигнут существенный прогресс в разработке методов оценки ВГ у больных СД: предложены новые подходы к анализу ВГ, основанные на логарифмической трансформации гликемических кривых и ранговой стратификации значений гликемии. Оценка ВГ основана на данных непрерывного мониторинга гликемии (НМГ). Устройства для НМГ делятся на инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные, а также (в зависимости от метода определения концентрации глюкозы) – на электрохимические, оптические и пьезоэлектрические [23]. В настоящий момент для осуществления НМГ используются различные системы мониторинга. ВГ чаще всего оценивается по данным так называемого госпитального мониторинга с применением системы iPro-2 (рис. 1, 2).

Система iPro-2 (см. рис. 1, 2) состоит из сенсора (Enlite Sensor), который позволяет осуществлять запись колебаний уровня глюкозы в межклеточной жидкости в течение 6 дней, и непосредственно трансмиттера iPro-2. Измерение уровня глюкозы производится каждые 5 мин (288 раз в сутки), затем информация будет перенесена врачом на персональный компьютер и представлена в виде графиков. Калибровка графиков осуществляется по данным самоконтроля или лабораторного контроля гликемии. Таким образом, в результате частой регистрации уровня глюкозы в тканевой жидкости формируется таблица данных и составляется график (рис. 3), наглядно отражающий колебания гликемии в течение суток. Поскольку довольно часто интерпретация графика вызывает определенные сложности, параметры ВГ были разделены на два типа: показатели *амплитуды и времени*. Амплитуда – это фактическая степень повышения или понижения гликемии. Для оценки амплитуды используются следующие параметры.

Стандартное отклонение (standard deviation: SD) характеризует степень разброса (дисперсии) значений гликемии [24–26]. Данный показатель в основном используется для анализа результатов самоконтроля гликемии, однако применим и для результатов НМГ.

Средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycaemic excursions: MAGE). Индекс позволяет оценить постпрандиальную гликемию.

При расчете MAGE не используются колебания с амплитудой меньше 1 SD, поскольку у здоровых людей после приема пищи колебания гликемии могут выходить за рамки 1 SD [24]. Показатель MAGE обычно используется для анализа данных НМГ. Норма для здоровых лиц – $1,4 \pm 0,7$ ммоль/л.

Индекс лабильности гликемии (lability index: LI) – показатель, используемый для оценки риска тяжелых гипогликемий [24]. Отражает степень разброса показателей гликемии по амплитуде с учетом скорости изменения гликемии. Норма для здоровых лиц – $0,4 \pm 2,2$ (ммоль/л)²/ч.

Учитывая, что шкала измерения гликемии является асимметричной (размах колебаний глюкозы в диапазоне гипергликемии заведомо больше, чем в диапазоне гипогликемии), приведенных выше показателей для прогнозирования развития гипогликемии оказывается недостаточно, поэтому был предложен *индекс риска гипогликемии (low blood glucose index: LBGi)*, отражающий высокую чувствительность к гипогликемиям. Данный индекс позволяет прогнозировать до 57% тяжелых гипогликемий. Несколько позже был введен аналогичный *индекс риска гипергликемии (high blood glucose index: HBGi)*. LBGi и HBGi представляют собой положительные числа от 0 до 100, чем выше их значения, тем чаще встречаются у больного гипо- и гипергликемические состояния [24, 25].

Также был предложен показатель *среднесуточного диапазона риска (average daily risk range: ADRR)*, который является суммой рисков гипо- и гипергликемии, и потому высокочувствителен к обоим событиям [24].

При анализе графиков НМГ важна не только оценка амплитуды колебаний гликемии, но и время нахождения в целевом диапазоне и вне его, скорость изменения гликемии, это позволяет специалисту оценить чувствительность к гипогликемиям, адекватность подачи инсулина. Были разработаны индексы, отражающие временные характеристики.

Непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии (continuous overlapping net glycaemic action: CONGA). Данный индекс был предложен для анализа внутрисуточной ВГ в 2005 г. [26]. Определяются абсолютные разницы значений гликемии в данный момент времени и n часов назад для каждого измерения. Индекс представляет собой величину дисперсии (стандартное отклонение) найденных различий [24]. Норма – $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л.

Различие суточных средних (mean of daily differences: MODD). При расчете вычисляются разницы между уровнями гликемии, измеренными в одно и то же время в течение двух последовательных дней; полученные разницы усредняются. Позволя-

ет оценить тенденцию изменений гликемии в посуточном сравнении [24]. Норма – 0,0–3,5 ммоль/л.

Показатель времени в целевом диапазоне (Time in Range, TIR) отражает процент времени мониторинга, когда гликемия находилась в диапазоне целевых значений. Согласно рекомендациям [27], для небеременных взрослых с сахарным диабетом оптимальным считается значение TIR 70%. Данный показатель используется как критерий контроля СД и цель терапии.

С появлением современных систем суточного мониторинга уровня глюкозы в крови значительное внимание уделяется выраженности колебаний уровня гликемии в течение суток как фактору, приводящему к прогрессированию осложнений СД. На настоящий момент не вызывает сомнения

необходимость достижения удовлетворительного контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести диабетической нефропатии.

Наиболее крупным исследованием, подтвердившим возможность предотвращения развития диабетической нефропатии у больных СД 1 типа при удовлетворительной компенсации углеводного обмена, считается исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), проведенное в 1982–1989 гг. с участием большой группы пациентов, включая 195 подростков (13–17 лет). Впервые было показано, что гликемический контроль улучшается при переходе с традиционной схемы инсулинотерапии на интенсивную, которое сопровождалось снижением риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений. У подростков отмечалось снижение

риска микроальбуминурии, а также диабетической ретинопатии в среднем на 50% [28, 29]. Таким образом, согласно данным исследования DCCT, интенсивная инсулинотерапия ассоциируется с более низкой частотой микрососудистых осложнений. Однако на фоне интенсивной терапии было зарегистрировано значительное увеличение риска тяжелой гипогликемии и нарастание индекса массы тела.

Анализ данных исследования DCCT показал связь долгосрочной вариабельности гликемии, определенной по изменениям уровня HbA1c, с риском развития микрососудистых осложнений [30]. Вариабельность HbA1c определялась у 1441 пациента с СД 1 типа, прогрессирование осложнений оценивалось в течение 9 лет. Вклад краткосрочной ВГ в развитие микроангиопатий у пациентов, участвовавших в DCCT, не был доказан. Анализ результатов наблюдательной фазы, последовавшей за DCCT (проект EDIC), показал, что риск развития ретинопатии и нефропатии к 4-му году после завершения DCCT все еще за-



Рисунок 1. Система непрерывного суточного мониторинга гликемии iPro-2
Figure 1. A system of continuous daily monitoring of blood glucose iPro-2



Рисунок 2. График, отражающий колебания гликемии в течение суток (получен при помощи iPro-2)
Figure 2. Graph showing fluctuations in glycemia during the day (obtained using iPro2)

висел от среднего уровня гликемии и HbA1c в течение активного периода исследования. Вклад уровня HbA1c в развитие нефропатии и других микрососудистых осложнений сахарного диабета выявить не удалось [30].

Однако в обзоре D.Cheng и соавт. была показана зависимость вариабельности уровня гликированного гемоглобина и риска развития микроальбуминурии, прогрессирования имеющейся ХБП у больных СД 1 и 2 типа [31]. Тем не менее, снижение уровня HbA1c не всегда приводит к уменьшению риска возникновения и прогрессирования диабетической нефропатии. Обращает на себя внимание наличие феномена метаболической памяти, благодаря которому возможно развитие диабетической нефропатии даже после того как гликемический контроль стал удовлетворительным. Вероятно, это связано с изменениями в экспрессии генов (зависящих от модификации гистонов), обусловленными транзиторными эпизодами гипергликемии [32].

В исследовании А.Н. Бродовской и соавт. оценивалась взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Всем пациентам определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение – SD. В качестве порогового уровня ВГ принимали 2,0 SD. Пациенты (n=102) были распределены на две группы: группу лиц с высокой ВГ (SD > 2,0), в которую вошли 53 пациента (1-я группа), и группу с низкой ВГ (SD < 2,0) – 49 (2-я группа). По результатам исследования у значительной части обследованных больных с сахарным диабетом 2 типа диагностирована МАУ. Лишь 23,6% пациентов имели нормальные значения альбуминурии. У 9 из 102 обследованных (8,8%) выявлена протеинурия. В выделенных группах доля пациентов с МАУ оказалась одинаковой. В то же время, в 1-й группе (с высокой ВГ) число больных с протеинурией было больше, а с нормальной экскрецией белка – меньше. Таким образом, по данным корреляционного анализа, выраженность ВГ коррелировала с МАУ ($r = +0,65$, $p < 0,01$) [33].

У женщин, страдающих СД 2 типа с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м², получающих базис-болюсную инсулинотерапию по сравнению с пероральной терапией, было выявлено лучшее качество гликемического контроля (M-value). При этом показатель, отражающий риск гипогликемии (LBGI), не зависел от СКФ. Параметры ВГ у пациенток с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² достоверно не отличались от таковых в группе больных со скоростью клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73 м² [34]. Также была выявлена тенденция к увеличению количества больных с эпизодами снижения уров-

ня гликемии менее 3,9 ммоль/л по мере снижения экскреторной функции почек [34]. Таким образом, было показано, что больные с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м² вопреки ожиданиям имеют меньшую ВГ, преимущественно в гипергликемическом диапазоне, по сравнению с больными СД с более высокими значениями фильтрации.

Феномен так называемого «выгоревшего диабета» заключается в снижении или исчезновении гипергликемии с нормализацией уровня HbA1c у пациентов с СД на заместительной почечной терапии. Механизмы уменьшения выраженности гипергликемии у больных СД с ПН мало изучены. Уменьшение ВГ в гипергликемическом диапазоне у больных СД 2 типа выявляется на стадии ХБП 3б (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). Как указывалось выше, почки являются важным участником гомеостаза глюкозы. У больных СД 2 типа по сравнению со здоровыми людьми наблюдается увеличение поступления глюкозы в циркуляцию за счет активации почечного глюконеогенеза. Вероятно, уменьшение ВГ у пациентов со сниженной функцией почек является следствием уменьшения массы функционирующих нефронов, что, в свою очередь, приводит к снижению почечного глюконеогенеза. Определенную роль в снижении уровня глюкозы у пациентов с нефропатией играет белково-энергетическая недостаточность, которая развивается у некоторых пациентов, находящихся на диализе. Также, вероятно, уменьшение ВГ при ХБП является следствием снижения потребности в инсулине, что приводит к уменьшению амплитуды колебаний гликемии. Взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и динамикой ХБП у больных СД 2 типа до конца не изучена [33]. Вероятно, это можно объяснить пролонгацией эффекта препаратов инсулина из-за нарушения деградации инсулина ввиду наличия ХБП продвинутой стадии. Несмотря на сопоставимые суточные дозы инсулина, средний уровень глюкозы, по данным НМГ, у пациенток с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м² оказался несколько ниже, чем у больных других групп. Предполагается, что одновременный рост инсулинорезистентности и увеличение длительности действия инсулинов позволяют объяснить отсутствие увеличения риска гипогликемии при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² [33].

У больных с СД 2 типа с ХБП наблюдалась достоверно более высокая ВГ по сравнению с больными СД без ХБП. Уровень HbA1c у пациентов с СД 2 типа с ХБП и без нее при этом значимо не различался [35]. S. Pereira и соавт. провели первое в Португалии исследование, посвященное изучению взаимосвязи вариабельности HbA1c и развития хронических осложнений сахарного диабета,

в частности, диабетической нефропатии. Было обследовано 538 пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа, осуществлялось последующее наблюдение в течение 3 лет. У 24% пациентов было выявлено снижение СКФ, у 76% пациентов значение СКФ осталось на прежнем уровне. В группе пациентов со снижением уровня СКФ было отмечено среднее значение HbA1c $8,638 \pm 0,83$, у пациентов с сохранной СКФ среднее значение HbA1c составило $8,013 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Было показано, что колебания уровня HbA1c и высокая ВГ связаны с прогрессированием ХБП у больных сахарным диабетом [36]. По результатам мета-анализа С. Gorst и соавт., увеличение SD было ассоциировано с возрастанием риска развития нефропатии или конечной стадии нефропатии, микроальбуминурии [37]. Таким образом, данные зарубежных исследований подтверждают вклад высокой ВГ в развитие и прогрессирование диабетической нефропатии. Однако даже применение современных методов лечения СД (помповая инсулинотерапия) не приводит к значимому уменьшению ВГ и не имеет преимуществ по сравнению с применением стандартной инсулинотерапии (множественные инъекции инсулина) [38]. Таким образом, изучение влияния различных факторов (в том числе диабетической нефропатии) на ВГ представляется крайне актуальным для оптимизации сахароснижающей терапии и уменьшения риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии.

По предварительным данным исследования, которое проводилось на базе отделения эндокринологии и КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ВГ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП (СКФ < 59 мл/мин/1,73 м²) была ниже, чем среди пациентов с сохранной СКФ. Предположительно это связано с высокой приверженностью к терапии (более высокая мотивация пациентов в связи с наличием выраженных осложнений сахарного диабета), меньшей потребностью в инсулине на фоне снижения деградации инсулина в почках (и как следствие, меньшей погрешностью при расчете доз). При продвинутых стадиях ХБП показатели ВГ улучшаются, вероятнее всего, по причине необратимой декомпенсации почечной функции и повышения приверженности пациентов к лечению (на фоне ухудшения самочувствия и прогрессирования основного заболевания), это улучшение не носит истинный характер.

При сравнении показателей ВГ среди пациентов с ХБП С1 (СКФ > 90 мл/мин/1,73 м²) и с ХБП С2 (СКФ $89-60$ мл/мин/1,73 м²) выявлен более высокий уровень ВГ в группе пациентов с ХБП С2. Вероятно, более высокие значения TIR (время нахождения в целевом диапазоне гликемии) в группе пациентов

с ХБП С1 можно объяснить меньшей длительностью сахарного диабета, наличием остаточной секреции эндогенного инсулина, хорошим контролем уровня гликемии вследствие высокой приверженности к лечению на ранних этапах заболевания и отсутствием психологического выгорания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний. Значимое увеличение расходов на лечение пациентов с СД обусловлено наличием осложнений, частота которых выше у больных с неудовлетворительным профилем гликемии [39]. Так, средние годовые затраты в расчете на 1 пациента с СД1 составили 81,1 тыс. руб., на пациента с СД2 – 70,8 тыс. руб. [39]. Основная часть госпитализаций у пациентов с СД2 стала следствием имеющихся осложнений СД, в том числе, макро- и микрососудистых [39]. Средние затраты на пациента с СД 2 типа с осложнениями были в три раза выше в сравнении с таковыми у больного без осложнений [39]. Таким образом, изучение ВГ, способов ее оценки представляется крайне актуальным.

ХБП занимает особое место среди осложнений СД, поскольку она широко распространена, связана со значительным ухудшением качества жизни, высокой смертностью и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки. Развитие ХБП сопровождается сложными гормонально-метаболическими сдвигами, меняющими секрецию эндогенного инсулина и чувствительность к этому гормону. Продолжаются исследования роли ВГ в развитии микро- и макрососудистых осложнений. Установление закономерности изменения вариабельности уровня глюкозы при ПН необходимо для разработки оптимальной тактики сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом с ХБП.

В настоящее время исследование суточной гликемической кривой с оценкой вариабельности гликемии позволяет наиболее эффективно достичь компенсации сахарного диабета, поэтому снижение вариабельности гликемии является целью проводимой сахароснижающей терапии, в том числе для уменьшения возможности развития хронических осложнений сахарного диабета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011;1:81–88. doi:10.14341/2072-0351-6254
Shestakova MV, Shamchalova MSh, Yarek-Martynova IYa et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements,

- unresolved problems, and treatment prospects. *Diabetes mellitus (Moscow)* 2011;1:81–88 (In Russ.)
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67–77
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic nephropathy. *Nefrologia (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):67–77 (In Russ.)
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. МИА, М., 2017, 183–210
Dedov II, Shestakova MV. Complications of diabetes: treatment and prevention. *MIA (Moscow)* 2017:183–210 (In Russ.)
4. Шамхалова МШ, Викулова ОК, Железнякова АВ, 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):160–169
Shamchalova MSh, Vikulova OK, Zheleznyakova AV et al. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal register of adult patients with diabetes mellitus (2013–2016). *Diabetes mellitus (Moscow)* 2018;21(3):160–169 (In Russ.)
5. Аметов АС, Черникова НА, Пуговкина ЯВ. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2016;14(1):45–55
Ametov AS, Chernikova NA, Pugovkina YaV. Glucose homeostasis in a healthy person under various conditions. Modern view. *Endocrinology: news, opinions, training (Moscow)* 2016;14(1):45–55 (In Russ.)
6. Мкртумян АМ, Маркова ТН, Мищенко НК. Роль почек в гомеостазе глюкозы. *Пробл эндокр* 2017;63(6):385–391. doi: 10.14341/probl2017636385-391
Mkrtyumyan AM, Markova TN, Mishhenko NK. Role of kidneys in glucose homeostasis. *Probl endocrinol (Moscow)* 2017;63(6):385–391 (In Russ.)
7. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int* 2011;79:1–6. doi: 10.1038/ki.2010.509
8. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27(2):136–142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
9. Cersosimo E. Renal glucose handling and the kidney as a target to anti-diabetic medication. *Current Trends in Endocrinology* 2014;7:81–94
10. Демидова ТЮ. Ингибиторы SGLT-2: фармакологическая глюкозурия как новый подход в управлении СД 2 типа. *Фарматека* 2015;5(298):12–19
Demidova TyU. SGLT2 inhibitors: pharmacological glucosuria as a new approach in the management of type 2 diabetes. *Pharmateca (Moscow)* 2015;5(298):12–19 (In Russ.)
11. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(10):3169–3176. doi: 10.2337/dc13-0387
12. Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(2):65–71
Shestakova MV, Suhareva OYu. Glyphosine: features hypoglycemic action and negligence the effects of a new class of drugs. *Clinical pharmacology and therapy (Moscow)* 2016;25(2):65–71 (In Russ.)
13. Волкова АР, Остроухова ЕН, Дыгун ОД, и др. Глюкозотоксичность и инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2 типа: пути преодоления. *Терапия* 2017;5(15):16–21
Volkova AR, Ostrouchova EN, Dygun OD, et al. Glucose toxicity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: ways to overcome. *Therapy (Moscow)* 2017;5(15):16–21 (In Russ.)
14. Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ, Смирнова ГИ, Бадалян АР. Диабетическая нефропатия. *Российский педиатрический журнал* 2015;18(4):43–50
Smirnov IE, Kucherenko AG, Smirnova GI, Badalyan AR. Diabetic nephropathy. *Russian journal of Pediatrics (Moscow)* 2015;18(4):43–50 (In Russ.)
15. Климонтов ВВ, Корбут АИ. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете. *Тер арх* 2018;10:94–98. doi: 10.26442/terarkh2018901094-98
Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes mellitus. *Ter arh (Moscow)* 2018;10:94–98 (In Russ.)
16. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Шукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015;19(2):33–44. doi: 10.14341/dm2014339-50
Bobkova IN, Shestakova MV, Shhukina AA. Diabetic nephropathy-focus on podocyte damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):33–44 (In Russ.)
17. Tascona DJ, Morton AR, Toffelmire EB, et al. Adequacy of Glycemic Control in Hemodialysis Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2247–2251. doi: 10.2337/dc06-0845
18. Kovatchev B, Clarke W. Peculiarities of the Continuous Glucose Monitoring Data Stream and Their Impact on Developing Closed-Loop Control Technology. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2008;2(1):158–163. doi:10.1177/193229680800200125
19. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:502–510. doi: 10.2337/dc15-2035
20. Borkowska A, Szymańska-Garbacz E, Kwiecińska E et al. Glucose variability and glycated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology* 2017;6(2):48–56. doi:10.5603/dk.2017.0009
21. Салухов ВВ, Кицышин ВП, Улупова ЕО, Титов ДГ. Рациональное применение показателей вариабельности глюкозы в практике эндокринолога. *Эндокринология* 2018;19:819–831
Saluhov VV, Kicyshin VP, Ulupova EO, Titov DG. Rational use of glucose variability indicators in the practice of an endocrinologist. *Endocrinology* 2018;19: 819–831 (In Russ.)
22. Древалъ АВ. Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Лечащий врач* 2011;11: 50
Dreval A.V. Comparative characteristics of the continuous glycemic curve in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Attending physician* 2011;11:50 (In Russ.)
23. Тарасов ЮВ, Филиппов ЮИ, Борисова ЕК, и др. Технологии непрерывного мониторинга глюкозы: успехи и перспективы. *Пробл эндокр* 2015;4:54–72. doi: 10.14341/probl201561454-72
Tarasov YuV, Filippov YuI, Borisova EK, et al. Continuous glucose monitoring technologies: progress and prospects. *Probl endocrinol* 2015;4:54–72 (In Russ.)
24. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет* 2014;2:76–82. doi: 10.14341/dm2014276-82
Klimontov VV, Myakina NE. Glycemic variability in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus* 2014;2:76–82 (In Russ.)
25. John Service F. Glucose Variability. *Diabetes mellitus* 2013;62:1398–1404. doi: 10.2337/db12-1396
26. Mc Donnell CM, Donath SM, Vidamar SI, et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:253–263. doi: 10.1089/dia.2005.7.253
27. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593–1603
28. Кураева ТЛ. Современная инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков аналогами инсулина детемир и аспарт. Проблемы и пути их решения. *Пробл эндокр* 2013;6:17–23. doi: 10.14341/probl201359680-86
Kuraeva TL. Modern insulin therapy of diabetes in children and adolescents with insulin analogues detemir and aspart. Problems and ways to solve them. *Probl endocrinol* 2013;6:17–23 (In Russ.)
29. Аметов АС, Карпова ЕВ, Иванова ЕВ. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне. *Сахарный диабет* 2009;2:18–24
Ametov AS, Karpova EV, Ivanova EV. Effective and safe management of type 2 diabetes at the modern level. *Diabetes mellitus* 2009; 2:18–24 (In Russ.)
30. Kilpatric ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2198–2002. doi: 10.2337/dc08-0864
31. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. HbA1C Variability and the Risk of Renal Status Progression in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(12). doi: 10.1371/journal.pone.0115509
32. Tonna S, El-Osta A, Cooper ME, Tikellis C. Metabolic

memory and diabetic nephropathy: potential role for epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6:332–341. doi: 10.1038/nrneph.2010.55

33. Бродовская АН, Батрак ГА. Взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2018;23(2):48–49

Brodovskaya AN, Batrak GA. The relationship between the variability of glycemia and kidney damage in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Ivanovo medical Academy* 2018;23(2):48–49 (In Russ.)

34. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии. *Сахарный диабет* 2015;18(4):66–71. doi: 10.14341/dm7181

Klimontov VV, Myakina NE. Relationship of variability of glucose level and kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus on basic bolus insulin therapy. *Diabetes mellitus* 2015;18(4):66–71 (In Russ.)

35. Văduva C, Popa S, Moța M, Moța E. Analysis of chronic kidney disease – associated glycemic variability in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring system. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* 2013;(3):315–322. doi: 10.2478/rjdnmd-2013-0030

36. Pereira S, Barros J, Salgueiro A et al. The impact of glycemic variability in the progression of renal disease in diabetic patients treated with insulin therapy. *Medicina e Investigaciyn* 2016;4(1):15–19. doi: 10.1016/j.mei.2016.01.006

37. Gorst C, Kwok CS, Aslam S et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015;38:2354–2369. doi: 10.2337/dc15-1188

38. Волкова АР, Черная МЕ, Лискер АВ, и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1 на разных видах инсулинотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2019;8(3):38–43. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13004

Volkova AR, Chernaya ME, Lisker AV et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus on different types of insulin therapy. *Endocrinology: news, opinions, training* 2019;8(3):38–43 (In Russ.)

39. Дедов ИИ, Омеляновский ВВ, Шестакова МВ, и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет* 2016;19(1):30–43. doi: 10.14341/dm7784

Dedov II, Omelyanovskij VV, Shestakova MV et al. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Diabetes mellitus* 2016;19(1):30–43 (In Russ.)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, профессор. Тел.: +78123386646; E-mail: volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

Мозгунова Валентина Сергеевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +78123386646; E-mail: sidelnikovavalya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0841-3438

Черная Мария Евгеньевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функцио-

нальной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +78123386646; E-mail: mashaatworld@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6567-6990

Собенин Александр Олегович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +78123386646; E-mail: sobenin_s@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9583-2069

Лагойко Вадим Михайлович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8АБ. Поликлиника с Клинико-диагностическим центром Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, и.о. главного врача поликлиники с КДЦ ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова. Тел.: +78123386026; E-mail: oam1med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2051-4415

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +78122340165; ORCID: 0000-0001-6279-6567

About the authors:

Prof. Anna R. Volkova, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365.

Valentina S. Mozgunova, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; sidelnikovavalya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0841-3438. resident at Department of The Faculty Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Maria E. Chernaya, MD.
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; mashaatworld@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6567-6990. resident at Department of The Faculty Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Alexander O. Sobenin, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; sobenin_s@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9583-2069. resident at Department of The Faculty Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Vadim M. Lagoyko MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., build 6-8AB. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, clinic with CDC. Phone: (812) 338-60-26; oam1med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2051-4415. acting chief physician of the clinic with CDC First Pavlov St.-Petersburg State Medical University.

Prof. Boris G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 234-01-65; ORCID: 0000-0001-6279-6567

Поступила в редакцию: 24.03.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 24.03.2020

Accepted for publication: 20.05.2020