

© КЛОЧКОВА Е. В., ТОЛМАЧЕВА А. А., ЧЕРНОВА Н. Н., НИКОЛЬСКАЯ И. Н.

УДК 616.379-008.64:616.61]-085

DOI: 10.20333/2500136-2019-5-29-32

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Е. В. Клочкова¹, А. А. Толмачева¹, Н. Н. Чернова², И. Н. Никольская¹¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация²Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный, Новосибирск 630003, Российская Федерация

Цель исследования. Провести анализ встречаемости диабетической нефропатии (ДН), хронической болезни почек (ХБП) у пациентов, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении НУЗ ДКБ, причин развития ХБП и проводимой сахароснижающей, нефропротективной терапии у данной категории пациентов.

Материал и методы. При анализе историй болезней 1476 пациентов с диагнозом СД 2 типа, поступивших в НУЗ ДКБ за период с 01.01.2014 по 01.09.2017 гг, ДН, ХБП была диагностирована у 283 пациентов (19,2 %). Средний возраст пациентов – 66,7 ± 9,9 лет, возраст дебюта СД 2 типа – 53,2 ± 9,9 лет, длительность СД 2 типа – 13,5 ± 7,1 лет. Средний возраст дебюта ДН – 64,7 ± 9,2 лет. При оценке стадий ХБП по СКФ преобладали 2 и 3а стадии в 45 % и 21,2 % случаях, соответственно, по уровню альбуминурии 2-ой и 3-ей категорий, в 75,3 % и 13,4 %, соответственно.

Результаты. При корреляционном анализе отмечена обратная корреляция СКФ с возрастом больных, длительностью СД 2 типа, уровнем альбуминурии, общего холестерина и мочевой кислоты. Взаимосвязь альбуминурии с длительностью СД 2 типа, с уровнем HbA1c и мочевой кислоты. В результате анализа причин, основываясь на формулировку диагноза в истории болезни, ДН была зафиксирована у 60,4 % пациентов, из недиабетических причин на первом месте оказался хронический пиелонефрит – 25,1 %, далее МКБ – 12 %, артериальная гипертензия 1,8 %, приобретенные кисты почек – 0,7 %. Но частота АГ в данной группе пациентов составила 97,8 %, дебют АГ фиксировался в 50,4 лет, т.е на 2,8 лет раньше дебюта СД 2 типа, это подтверждает роль АГ в развитии ХБП в анализируемой группе пациентов. При снижении СКФ увеличивалась частота развития ИБС, ИМ и ОНМК.

Заключение. Большая часть пациентов не достигала целевых показателей углеводного и липидного обменов, нуждалась в коррекции терапии. Нефропротективная терапия проводилась не в полном объеме.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), диабетическая нефропатия (ДН), хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистая патология, сахароснижающая терапия, нефропротективная терапия.

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

Для цитирования: Клочкова ЕВ, Толмачева АА, Чернова НН, Никольская ИН. Диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(5):29-32. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-29-32

DIABETIC NEPHROPATHY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES

E. V. Klochkova¹, A. A. Tolmacheva¹, N. N. Chernova^{2,1}, N. Nikolskaya¹¹Novosibirsk state medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation²Railway Clinical Hospital on the station Novosibirsk-Glavniy, Novosibirsk 630003, Russian Federation

The aim of the research is to analyze the incidence of diabetic nephropathy (DN), chronic kidney disease (CKD) in patients having treatment at endocrinology department of NIH RWCH, the causes of CKD and ongoing glucose-lowering, nephroprotective therapy in this category of patients.

Material and methods. While analyzing histories of 1476 patients with type 2 diabetes, DN and CKD were diagnosed in 283 patients (19.2 %) who were admitted to NIH RWCH for the period from 01.01.2014 to 09.01.2017. The average age of patients was 66.7 ± 9.9 years, the debut age of type 2 diabetes was 53.2 ± 9.9 years, and the duration of type 2 diabetes was 13.5 ± 7.1 years. The average age of DN debut is 64.7 ± 9.2 years. When assessing the stages of CKD due to GFR, stages 2 and 3a prevailed in 45 % and 21.2 % of cases, respectively, due to albuminuria of the 2nd and 3rd category, in 75.3 % and 13.4 %, respectively.

Results. Correlation analysis showed an inverse correlation of GFR with the age of patients, duration of type 2 diabetes, level of albuminuria, total cholesterol and uric acid; correlation of albuminuria with the duration of type 2 diabetes, with the level of HbA1c and uric acid. As a result of causes analysis, formulated diagnosis in the medical history, DN was determined in 60.4 % of patients, from non-diabetic causes, chronic pyelonephritis – 25.1 % comes first, then goes urolithiasis – 12 %, arterial hypertension – 1.8 %, acquired kidney cysts – 0.7 %. But hypertension rate in this group of patients was 97.8 %, the debut of hypertension was recorded at 50.4 years, i.e. 2.8 years earlier than the debut of type 2 diabetes, this confirms the role of hypertension in the development of CKD in the analyzed group of patients. When GFR decreases, the incidence of coronary heart disease, MI, and stroke increased.

Conclusion. Most of the patients did not reach the target indicators of carbohydrate and lipid metabolism, and they needed therapy correction. Nephroprotective therapy was not carried out in full.

Key words: type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes), diabetic nephropathy (DN), chronic kidney disease (CKD), arterial hypertension (AH), cardiovascular pathology, hypoglycemic therapy, nephroprotective therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Klochkova EV, Tolmacheva AA, Chernova NN, Nikolskaya IN. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Siberian Medical Review* 2019;(5):29-32. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-29-32

Введение

По данным федерального регистра сахарного диабета (СД) РФ, общая численность СД 2 типа на 31.12.2017 г. составила 4,15 млн. человек [1]. По данным Международной Федерации Диабета (IDF), численность больных СД в РФ на 2017 составляет 8,5 млн. и 4,5 млн. человек с не диагностированным СД, среди которых СД 2 типа занимает более 90 %. Такие осложнения СД, как диабетическая нефропатия (ДН) и хроническая болезнь почек (ХБП), по данным государственного регистра СД РФ, были зарегистрированы у 6,3 % пациентов с СД 2 типа. Показатели частоты нефропатии широко варьируют в диапазоне от 0 % до 19,9 % в зависимости от региона РФ [2, 3]. По данным общей врачебной практики, частота ХБП, достигает 61 % у больных СД 2 типа [4, 5]. Среди всех заболеваний, при которых проводится экстракорпоральная заместительная почечная терапия, 1 место занимает ХБП при СД 2 типа. Стоимость такой терапии исчисляется в тысячах долларов в год [6]. ХБП считают независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, которая, по данным регистра СД РФ, занимает первое место в структуре смертности пациентов с СД 2 типа [7]. Таким образом, целью нашей работы послужило определение частоты встречаемости и причин развития ХБП у пациентов с СД 2 типа и особенностей лечения данной когорты пациентов.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни 1476 пациентов с диагнозом СД 2 типа, поступивших в эндокринологическое отделение Негосударственного Учреждения Здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» (НУЗ ДКБ) за период с 01.01.2014 по 01.09.2017 гг. Соответственно цели, в подробный анализ было включено 283 истории болезни пациентов с диагнозом СД 2 типа с ДН и ХБП, что составило 19,2 %. Средний возраст анализируемых пациентов составил $66,7 \pm 9,9$ лет (табл. 1). СД 2 типа дебютировал в анализируемой группе в возрасте $53,2 \pm 9,9$ лет, длительность заболевания составила $13,5 \pm 7,1$ лет, ДН диагностировалась в $64,7 \pm 9,7$ лет. У 51,2 % пациентов ДН была выявлена впервые на момент поступления в отделение. Чаще ДН выявлялась на 2-ой и 3-ей стадии (46,2 % и 28,9 % соответственно). Время от постановки диагноза СД 2 типа до регистрации нефропатии составило 11,5 лет. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 97,8 %, включенных в анализ пациентов. В историях болезней всех пациентов проводился анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также лечения СД 2 типа. Из анамнестических данных оценивались возраст дебюта и длительность СД, уровень артериального давления (АД). Из лабораторных

данных проводился анализ биохимических показателей крови (гликемия натощак и постпрандиальная, уровень гликированного гемоглобина – HbA_{1c} , показатели азотистого, липидного и электролитного обмена, печеночные трансаминазы, общий белок крови), общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты), общий анализ мочи (белок, глюкоза, кетон, лейкоциты, бактерии, осадок), микроальбуминурия, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Из инструментальных данных оценивались результаты ультразвукового исследования почек. В рекомендациях по лечению оценивалась сахароснижающая, нефропротективная, антигипертензивная и липидснижающая терапия. Диагноз ХБП устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП от 2012 г. Для постановки диагноза ХБП необходимо наличие в течение 3-х и более месяцев одного из следующих критериев: снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или маркеры необратимых структурных поражений почек при СКФ 60 мл/мин/1,73 м² [8, 9, 10]. Статистический анализ проводился с применением прикладной программы «Статистика 13.0». Описательная статистика представлена средними значениями \pm стандартное отклонение. Относительные величины указаны в процентах. Проводилась оценка межгрупповых различий, использовали ANOVA Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью метода Пирсона, оценка качественных показателей при помощи метода сравнения качественных показателей. Статистическую значимость принимали при значении $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика больных с СД 2 типа и ХБП в анализируемой группе (n = 283)

Table 1

Characteristics of patients with type 2 diabetes and CKD in the analyzed group (n = 283)

Показатели	Результаты
Средний возраст пациентов	$66,7 \pm 9,9$ лет
Возраст дебюта СД 2 типа	$53,2 \pm 9,9$ лет
Длительность СД 2 типа	$13,5 \pm 10,1$ лет.
Возраст дебюта АГ	$50,4 \pm 14,1$
Возраст дебюта ДН	$64,7 \pm 8,5$ лет.

Результаты и обсуждение

При оценке 1476 историй болезни пациентов с СД 2 типа в группу, подвергшихся более подробному анализу, включено 283 пациента – это больные, в диагнозе которых была отмечена ДН и ХБП, тем самым частота данного осложнения СД 2 типа составила 19,2 %, что соотносится, как с российскими, так и с зарубежными данными [11,12, 13].

Оценивая причины развития ХБП в анализируемой группе пациентов, ориентируясь на формулировки диагностических данных выписных эпикризов, было обнаружено, что ДН в чистом виде встречалась в 60,4 % случаев. В 39,6 % случаев выявлена нефропатия сложного генеза: сочетание ДН и хронического пиелонефрита – 25,1 %, ДН и мочекаменной болезни (МКБ) почек – 12,0 %, ДН и гипертензивного гломерулосклероза – 1,8 % и ДН и приобретенных кист обеих почек – 0,7 %.

Анализируя данные анамнеза и объективные цифры АД пациентов, выявили, что частота АГ составила 97,8 % в группе больных СД 2 типа с ДН и ХБП. Дебют АГ отмечен в возрасте $50,4 \pm 14,1$ лет, т.е. на 2,8 лет раньше дебюта СД 2 типа. Результаты офтальмоскопии, проведенные в 17,3 % случаев, установили гипертензивную ретинопатию у 36,7 % пациентов. Оценка ультразвуковой картины почек (проведена в 48,8 % случаев) выявила диффузные изменения почек у 29 % пациентов, что можно, по-видимому, интерпретировать как нефропатию сложного генеза (диабетического и гипертензивного). Представленные данные демонстрируют роль АГ в развитии ХБП. Вклад ДН в развитие ХБП подтверждается наличием альбуминурии без изменений мочевого осадка и отсутствием в анамнезе пациентов предшествующих заболеваний почек (только у 37,8 % пациентов имеется сопутствующее, а возможно предшествующее диабетической нефропатии, заболевание почек, в виде хронического пиелонефрита, МКБ почек и приобретенных кист обеих почек) [14]. При офтальмоскопии в 51 % отмечалась диабетическая ретинопатия, что также косвенно подтверждает роль СД 2 типа в развитии нефропатии диабетического генеза [15].

СД 2 типа существенно усугубляет воспалительные процессы в мочевых путях и способствует

их прогрессированию. Частота хронического пиелонефрита у диабетических больных в 7-8 раз выше, чем в общей популяции. В анализируемой группе признаки хронического пиелонефрита, подтвержденные данными анамнеза и проведенным ультразвуковым исследованием почек, обнаружены в 9,9 %.

При дисперсионном анализе пациентов с СД 2 типа и ХБП, в зависимости от причин развития патологии почек, выяснилось, что статистически значимо больные с ДН были старше по возрасту ($p = 0,034$), имели более длительное течение СД ($p = 0,021$) и более высокие показатели HbA_{1c} ($p = 0,038$) в отличие от больных с другими причинами ХБП и больных СД без почечной патологии. Более длительное течение АГ ($p = 0,036$) и высокие цифры систолического АД ($p = 0,042$) зарегистрированы в группе пациентов с нефропатией сложного генеза, в отличие от других трех групп (табл. 2).

Диагноз ДН выявлялся в возрасте старше $64,7 \pm 9,2$ лет, при этом дебют СД 2 типа фиксировался в $53,2 \pm 9,9$ лет. Таким образом, время от дебюта СД 2 типа до регистрации ДН, как осложнения течения СД 2 типа составляло 11,5 лет, что свидетельствует о поздней диагностике ДН в данной группе пациентов. ДН, как осложнение СД 2 типа была впервые выявлена во время госпитализации у 51,2 % пациентов. Диагностировалась ДН чаще на 2-ой и 3-ей стадии, в 46,2 % и 28,9 % случаев соответственно. Выявление ДН на стадии гиперфилтрации составило 21,4 % случаев, на 4-ой стадии 2,8 % случаев, а на 5-ой стадии ДН была впервые выявлена у 1 пациента (0,7 % случаев). Почти у половины анализируемых пациентов ДН была диагностирована до госпитализации: в 32,9 % случаев длительность ДН у больных составляла от одного до пяти лет, в 15,2 % случаев – от пяти до десяти лет и в 0,7 % случаев более 10 лет.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных с СД 2 типа в зависимости от причин развития ХБП
($n = 1476$, средние значения \pm стандартное отклонение)

Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes depending on the causes of CKD
($n = 1476$, average values \pm standard deviation)

Table 2

	Пациенты без ХБП, $n = 1055$	Диабетическая нефропатия, $n = 171$	Нефропатия сложного генеза, $n = 112$	Другие причины ХБП, $n = 138$
Возраст, лет	$60,1 \pm 5,6$	$69,5 \pm 6,0$	$62,5 \pm 6,1$	$61,6 \pm 5,8$
Длительность СД, лет	$7,0 \pm 5,4$	$14,9 \pm 5,8$	$11,4 \pm 6,2$	$8,5 \pm 6,1$
Длительность АГ, лет	$10,1 \pm 5,2$	$14,2 \pm 6,2$	$17,6 \pm 6,8$	$11,5 \pm 5,8$
Систолическое АД, мм.рт.ст	$140,0 \pm 18,0$	$145,0 \pm 15,0$	$160,0 \pm 20,0$	$142,0 \pm 17,0$
Диастолическое АД, мм.рт.ст	$85,0 \pm 8,0$	$90,0 \pm 5,0$	$90,0 \pm 5,0$	$85,0 \pm 10,0$
ИМТ, кг/м ²	$34,2 \pm 4,6$	$33,7 \pm 5,1$	$33,3 \pm 5,2$	$34,1 \pm 4,8$
HbA_{1c} , %	$7,2 \pm 1,6$	$9,2 \pm 2,1$	$7,8 \pm 1,7$	$7,3 \pm 1,8$

При проведении дисперсионного анализа данной группы пациентов в зависимости от длительности течения ХБП, оказалось, что с увеличением длительности нефропатии статистически значимо снижались СКФ ($p = 0,034$), были выше показатели HbA_{1c} ($p = 0,036$), мочевой кислоты ($p = 0,032$) и систолического АД ($p = 0,036$), увеличивалась частота сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), $p = 0,031$, $p = 0,012$, $p = 0,038$ соответственно). Увеличение длительности течения ДН также соотносилось с увеличением стажа СД 2 типа ($p = 0,028$) и АГ ($p = 0,032$), возраста пациентов ($p = 0,043$) (табл. 3) [16, 17].

Распределение ХБП у пациентов по СКФ: 1 стадия определяется в 15,9 % случаев, вторая в – 44,5 %, 3а стадия составила 21,2 % случаев, 3б-11,7 % случаев, 4 стадия в 6 % и 5 стадия в 0,7 % случаев. При множественном корреляционном анализе определена достоверная обратная взаимосвязь СКФ с длительностью СД 2 типа ($r = -0,28$, $p = 0,041$), с возрастом пациентов ($r = -0,41$, $p = 0,022$), с альбуминурией ($r = -0,23$, $p = 0,042$), содержанием в сыворотке крови мочевой кислоты ($r = -0,53$, $p = 0,012$), общего холестерина ($r = -0,21$, $p = 0,044$).

При оценке альбуминурии 1-я категория была выявлена у 11,3 % пациентов ($n = 32$), 2-я категория – у 75,3 % пациентов ($n = 213$), 3-я категория – у 13,4 % анализируемых пациентов ($n = 38$). При интерпретации результатов альбуминурии и протеинурии были исключены причины, которые вызывают преходящее повышение экскреции альбумина.

При корреляционном анализе выявлена прямая корреляция альбуминурии с уровнем HbA_{1c} ($r = 0,35$, $p = 0,032$), длительность СД 2 типа ($r = 0,32$, $p = 0,026$), уровнем мочевой кислоты ($r = 0,33$, $p = 0,028$) и триглицеридов ($r = 0,24$, $p = 0,042$) [18, 19].

Дисперсионный анализ группы пациентов с СД 2 типа установил, что увеличение экскреции белка с мочой соотносится с более длительным стажем СД 2 типа ($p = 0,022$) и АГ ($p = 0,028$), более высокими показателями HbA_{1c} ($p = 0,028$) и мочевой кислоты ($p = 0,024$), более высокими цифрами систолического АД ($p = 0,036$), увеличением частоты сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ИМ, ОНМК) ($p = 0,028$, $p = 0,021$, $p = 0,038$, соответственно). Не определяется статистической значимой взаимосвязи с возрастом больных ($p = 0,056$), ИМТ ($p = 0,068$) и уровнем гемоглобина ($p = 0,066$) (табл. 4).

Снижение СКФ ассоциировано с увеличением кардиоваскулярного риска. Всего в анализируемой группе выявлено: 35,7 % пациентов с ИБС ($n = 101$), 15,6 % больных с ИМ ($n = 44$), с 8,8 % больных ОНМК ($n = 25$). При анализе взаимосвязи частоты развития сердечно-сосудистых событий (ИБС, ИМ и ОНМК) с почечной функцией выявлено увеличение частоты ИБС, ИМ и ОНМК при снижении СКФ. При СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² частота ИБС, ИМ и ОНМК составила 24,4 %, 11,1 % и 2,2 % соответственно. При СКФ, соответствующей 2 стадии ХБП - ИБС выявлена у 34,1 % пациентов, ИМ – у 14,3 %, ОНМК – у 5,6 % пациентов. При СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² ИБС зафиксирована у 40,9 %, ИМ – у 18,3 %, ОНМК – у 15,1 % больных. На 4-ой и 5-ой стадиях ХБП – частота ИБС

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с СД в зависимости от длительности ДН, ХБП ($n = 283$, средние значения \pm стандартное отклонение, %)

Table 3

Comparative characteristics of patients with diabetes depending on the duration of DN, CKD ($n = 283$, average values \pm standard deviation, %)

	Впервые выявлена ДН ($n = 145$)	От 1 до 5 лет ($n = 93$)	От 5 до 15 лет ($n = 45$)
Возраст, лет	64,9 \pm 6,2	67,5 \pm 6,4	71,2 \pm 7,6
Длительность СД, лет	10,5 \pm 6,4	14,6 \pm 6,1	20,8 \pm 5,2
Длительность АГ, лет	12,4 \pm 5,2	16,2 \pm 6,4	23,8 \pm 5,6
Систолическое АД, мм.рт.ст	145,0 \pm 5,5	153,0 \pm 5,8	160,0 \pm 6,2
Диастолическое АД, мм.рт.ст	80,0 \pm 5,5	90,0 \pm 5,0	90,0 \pm 5,8
ИМТ, кг/м ²	33,9 \pm 5,8	33,6 \pm 6,2	32,7 \pm 5,8
HbA_{1c} , %	7,8 \pm 2,4	8,5 \pm 2,1	9,2 \pm 1,4
СКФ, мл/мин \times 1,73 м ²	67,0 \pm 8,5	62,0 \pm 6,5	52,0 \pm 7,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	310,0 \pm 20,0	325,0 \pm 25,0	355,0 \pm 34,0
ИБС, %	29,7 %	39,7 %	46,6 %
Инфаркт миокарда, %	8,3 %	15,1 %	40,0 %
ОНМК, %	7,6 %	9,7 %	11,1 %

Таблица 4

**Сравнительная характеристика больных СД2 в зависимости от уровня альбуминурии
(n = 1476, средние значения ± стандартное отклонение, %)**

Table 4

**Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes depending on the level of albuminuria
(n = 1476, average values ± standard deviation, %)**

	Уровень альбуминурии А1 (норма или легкое увеличение), n = 1187	Уровень альбуминурии А2 (умеренное увеличение), n = 249	Уровень альбуминурии А3 (тяжелое увеличение), n = 40
Возраст, лет	61,8 ± 5,8	66,5 ± 5,4	71,7 ± 5,6
Длительность СД, лет	9,8 ± 5,2	13,4 ± 6,8	17,4 ± 5,4
Длительность АГ, лет	11,2 ± 5,8	15,6 ± 6,2	18,4 ± 5,6
Систолическое АД, мм. рт. ст	142 ± 15,0	152,0 ± 18,0	164,0 ± 16,0
Диастолическое АД, мм. рт. ст	84,0 ± 9,0	90,0 ± 5,0	92,0 ± 4,0
ИМТ, кг/м ²	33,8 ± 5,8	33,3 ± 5,6	32,2 ± 6,2
НbA _{1c} , %	7,4 ± 2,2	8,6 ± 1,6	9,3 ± 1,8
Гемоглобин, г/л	138,0 ± 7,0	134,0 ± 8,0	130,0 ± 5,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	300,0 ± 20,0	330,0 ± 25,0	361,0 ± 28,0
ИБС, %	25,0 %	34,7 %	44,7 %
Инфаркт миокарда, %	6,3 %	12,7 %	39,5 %
ОНМК, %	6,3 %	8,5 %	13,2 %

составила 47,4%, ИМ – 21,1 %, ОНМК – 15,8 % случаев (p = 0,022; p = 0,032; p = 0,036, соответственно) [20].

Оценка целевых показателей НbA_{1c} в анализируемой группе пациентов свидетельствует, что практически все больные с СД 2 типа и ХБП не достигали целевых показателей углеводного обмена (99,3 %), целевого уровня АД (69 %) и целевых показателей липидного обмена (84,5 %).

Анализ сахароснижающей терапии пациентов с СД 2 типа и ХБП продемонстрировал, что в 56,7 % случаев назначались пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), в 43,3% – инсулинотерапия. Это не противоречит, существующим Российским и зарубежным рекомендациям. Наиболее масштабными исследованиями, которые подтвердили роль гипогликемической терапии в развитии и прогрессировании ДН при СД 2 типа – это исследование ADVANCE (The Actionin Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

В качестве ПССП преимущество отдается метформину (27,7 % случаев) и препаратам сульфонилмочевин (17,1 %). Метформин является золотым стандартом ПССП в лечении СД 2 типа, поскольку данный препарат, кроме своего гипогликемического эффекта, обладает кардиопротективным эффектом (снижает риск сердечно-сосудистой и общей смертности), улучшает липидный профиль, а также ассоциирован с низким риском развития гипогликемий. Ранее назначение метформина было ограничено при СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², в настоящее время прием

метформина разрешен при СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м², что дает еще больше возможностей в приеме данного препарата [6,10, 21]. При СКФ 30-40 мл/мин/1,73 м² – прием препарата под контролем почечной функции каждые три месяца. Но у многих больных при СКФ 30-40 мл/мин/1,73 м² могут возникнуть анемия, тяжелая сердечная и легочная недостаточность, нарушения функции печени и другое, что ограничивает применение метформина. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² применение метформина противопоказано.

Препараты сульфонилмочевин обладают выраженным гипогликемическим эффектом. Применение данной группы препаратов при снижении функции почек повышает риск развития частых гипогликемий. Это связано с их выраженным сахароснижающим эффектом, который при прогрессировании ХБП лишь усиливается за счет аккумуляции активных метаболитов, а также за счет применения других лекарственных препаратов, таких как аспирин, варфарин и др., которые могут вытеснять сульфонилмочевину в плазме крови из связи с белками [10]. Также важно отметить автономную нейропатию, которая в том числе, может проявляться нарушением распознавания гипогликемий. Данное осложнение СД 2 типа в анализируемой группе пациентов встречалось в 0,35 % случаев.

В настоящее время, в связи с активным развитием фармации, появилась возможность назначать новые классы ПССП для лечения больных СД 2 типа и ХБП, например, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы – 4 класса (иДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). иДПП-4 назначались 11,2 % пациентам, ГПП-1 использовали 0,5 %

больных. Ингибиторы ДПП-4 доказали свою эффективность у больных СД 2 типа. Данные препараты имеют хороший профиль безопасности, характеризуются минимальным риском гипогликемических состояний. Могут применяться на всех стадиях ХБП, с коррекцией дозы для всех представителей данного класса, кроме линаглиптина. Помимо этого имеются данные, что объектом ДПП-4, кроме инкретиннов, являются несколько пептидов, таких как – SDF-1альфа, NPY, BNP, PYY, обладающих кардиоваскулярными эффектами, что возможно вносит вклад в кардио-нефропротективные свойства этих препаратов [22, 23]. Агонисты ГПП-1 являются одними из приоритетных препаратов, применяемыми при ХБП 1-3а стадии, особенно это касается лираглутида, который кроме хорошего сахароснижающего эффекта, низкого риска гипогликемий и других плейотропных эффектов, доказал снижение сердечно-сосудистой и общей смертности у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Следует проявить осторожность при применении данного препарата у пациентов с гипоальбуминемией, так как 98 % лекарственного вещества связывается с белками плазмы крови [24, 25].

К новым препаратам относятся также ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), которые были назначены всего 1 пациенту (что составило 0,2 % случаев). Эта группа препаратов является приоритетной при ХБП 1-3а стадии у пациентов с СД 2 типа, особенно эмпаглифлозин, который доказал достоверный нефропротективный эффект в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Существует несколько предположений о механизме нефропротекции эмпаглифлозина, одно из самых главных это то, что иНГЛТ-2 нормализуют клубочково-канальцевую обратную связь, что представляет особую важность, поскольку начальным этапом формирования ДН является клубочково – канальцевая дисфункция. Вероятно, нефропротективный эффект наблюдается не только у эмпаглифлозина, а в целом у группы препаратов иНГЛТ-2. Единственная осторожность при назначении препаратов данной группы является инфекции мочевыводящих путей, которые будут ограничивать применение иНГЛТ. Препараты данной группы не используются при СКФ < 30 мл/мин/1.73 м² [26, 27].

Инсулинотерапия проводилась в основном инсулинами средней продолжительности действия. При этом базис-болюсная схема и режим многократных инъекций введения инсулина использовались крайне редко, а они являются приоритетными, особенно на 4-5 стадии ХБП. Одним из плюсов инсулинотерапии является возможность использования на любой стадии ХБП, однако следует помнить о необходимости

коррекции дозы инсулина. Это связано с тем, что при снижении СКФ замедляется деградация инсулина, снижается ренальный глюконеогенез, уровень катехоламинов, появляется гипопроteinемия, в связи с изменением нутритивного статуса больных [28].

В патогенез ДН, кроме гипергликемии, как пускового фактора, вовлечено много составляющих, одни из которых – внутриклубочковая и системная гипертензия, что и определяет важную роль блокаторов ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС) в нефропротективной терапии данной когорты пациентов. Анализ проведения нефропротекции больным показал, что 91,9 % пациентов получали блокаторы РААС, при этом предпочтение между ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецептора ангиотензина 2 типа (БРА), в 64,6 % отдавалось вторым.

При оценке антигипертензивной терапии в целом, оказалось, что использовались все группы, применяемые для лечения АГ по современным представлениям (иАПФ в 11,1 % случаев, БРА в 20,1 %, блокаторы Са-каналов в 21,3 %, б-блокаторы в – 24,2 % и диуретики в 23,3 % случаев). Главной целью антигипертензивной терапии является обязательное достижение целевого уровня АД, а именно, при наличии любой стадии ХБП по СКФ, но категории по альбуминурии А3 необходимо достижение АД в пределах > 120 и ≤ 130, > 70 и ≤ 85 мм.рт.ст, в других ситуациях, в зависимости от возраста пациента, но не > 150 и 90 мм. рт. ст. [29]. Уровень систолического АД в анализируемой группе больных с СД 2 типа и ХБП с категорией альбуминурии А3 составил 164,0 ± 16,0 мм. рт. ст, диастолического АД – 92,0 ± 4,0 мм. рт. ст.

Дислипотеинемия (ДЛП) является важным фактором в развитии ДН и сердечно-сосудистых катастроф. Поэтому обязательному анализу подвергся липидный профиль пациентов. Были получены следующие данные: в 41,3 % случаев гиполипидемические препараты не были рекомендованы, хотя целевые уровни ХС ЛПНП (при анализе за целевой уровень ЛПНП была принята менее 2,5 ммоль/л) не были достигнуты на амбулаторном этапе у 72,8 % больных. В 58,7 % случаев коррекция ДЛП проводилась статинами, преимущество отдавалось аторвастатину в 33,6 % случаев, на втором месте розувастатин – его назначали 21,9 % пациентов, на третьем месте симва-статин (3,2 % случаев). Фенофибрат в качестве коррекции гипертриглицеридемии, которая встречалась в 72,1 % случаев, рекомендовали только 10,6 % пациентов [30, 31].

Заключение

Частота ДН, ХБП при СД 2 типа составила 19,2 %. Основной причиной ХБП в анализируемой группе пациентов является АГ и СД 2 типа. Не смотря на то,

что зафиксирована поздняя диагностика ХБП, стоит отметить, преобладают 2-я и 3-я стадии ХБП, что дает возможность, при проведении качественной нефропротективной терапии, отсрочить время наступления экстракорпоральной заместительной почечной терапии, которая значительно снижает длительность и качество жизни пациентов, увеличивая финансовые затраты государства. При корреляционном анализе была отмечена обратная корреляция СКФ с возрастом больных, длительностью СД 2 типа, уровнем альбуминурии, общего холестерина и мочевой кислоты. Взаимосвязь альбуминурии с длительностью СД 2 типа, с уровнем HbA1c и мочевой кислоты. При снижении СКФ достоверно увеличивалась частота развития ИБС, ИМ и ОНМК. Большинство больных не достигали целевых показателей углеводного и липидного обменов, целевого уровня АД, что подтверждает необходимость коррекции проводимой сахароснижающей и нефропротективной терапии, в зависимости, в первую очередь, от стадии и категории ХБП.

Литература / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulov OK. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Saharnji Diabet*. 2018;21(3):144-159. (In Russian)]

2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулов ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulov OK, Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes. *Saharnji Diabet*. 2017;20(1):13-41. (In Russian)]

3. Atlas of diabetes IDF-edition 8-e, 2017. 281 p.

4. Robert AB, Yiting W, Vivienne Z, Marcia FT Ruppnow. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Research Notes*. 2014; (7):415. DOI: 10.1186/1756-0500-7-415

5. Бондарь ИА, Зенкова ЕА, Краснопецев ИП, Шабельникова ОЮ. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: частота, причины развития, особенности сахароснижающей терапии.

Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(1): 81-87. [Bondar IA, Zenkova EA, Krasnopevtsev IP, Shabel'nikova OY. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: frequency, causes, features of hypoglycemic therapy. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(1):81-87. (In Russian)]

6. Клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. РОЭ. Москва, 2015.39 с. [Clinical guidelines for the diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes. ROE. Moscow, 2015. 39 p. (In Russian)]

7. Клинические рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и ХБП: стратегия кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37 [Clinical practice guidelines: cardiovascular risk, and CKD: a strategy for cardio-nephroprotection. *Russian Cardiology Journal*. 2014;112(8):7-37. (In Russian)]

8. Национальные рекомендации: Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Издательство «Левша. Санкт-Петербург»; 2012. 54 с. [National recommendations: Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St. Petersburg: Publishing House Lefty. St. Petersburg; 2012. 54 p. (In Russian)]

9. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(11):825-30. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова ИИ, Шестаковой МВ, Майорова АЮ – 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. 115 с. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. – The 8th edition. Moscow: UE PRINT;2017.115 p. (In Russian)] DOI: 10.14341/DM20171S8

11. Hamat I, Abderraman GM, Cisse MM, Youssouf M, Djafar MS, Mbainguinam D, Fotclossou T. Profile of diabetic nephropathy at the National Reference General Hospital of N'Djamena (Chad). *Pan African Medical Journal*. 2016;(7):24-193. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.193.8415

12. Яркова НА, Соловьянова ЕН, Филина ЛВ, Злобин МВ, Морозов ДН, Горюшин ПА. Распространенность сахарного диабета у больных хронической болезнью почек по данным регионального регистра нижегородской области. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(1):57-61. [Yarkova NA, Solovyanov EN, Filina VL, Zlobin MV, Frost DN, Goryshin PA. Prevalence

of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease according to the regional register of the Nizhny Novgorod region. *Siberian Medical Review*. 2014;(1):57-61. (In Russian)]

13. Guo K, Zhang L, Zhao F, Lu J, Pan P, Yu H, Bao Y, Chen H, Jia W. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(5):803-10. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.020

14. Kanodia KV, Vanikar AV, Nigam L, Patel RD, Suthar KS, Patel H. Clinicopathological study of nondiabetic renal disease in type 2 diabetic patients: A single center experience from India. *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation*. 2017; 28(6):1330-1337. DOI: 10.4103/1319-2442.220877

15. Wu D, Xuan Y, Ruan Y, Feng X, Zhu Y, Jia J, Liu J, Li H, Li L, Dong X. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2016;13(1):21-30. DOI: 10.1177/1479164115610247

16. Low SK, Sum CF, Yeoh LY, Tavintharan S, Ng XW, Lee SB, Tang WE, Lim SC. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 2015;44(5):164-71.

17. Fouad M, Fathy H, Zidan A. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *The Brazilian Journal of Nephrology*. 2016;38(4):403-410. DOI: 10.5935/0101-2800.20160065

18. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Gruden G, Lamacchia O, Lavio-la L, Orsi E, Pugliese G. Independent correlates of urinary albumin excretion within the normoalbuminuric range in patients with type 2 diabetes: The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Acta Diabetologica*. 2015; 52(5):971-81. DOI: 10.1007/s00592-015-0789-x

19. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Lamacchia O, Pontiroli AE, Arosio M, Orsi E, Pugliese G. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10(5):125-512. DOI: 10.1371/journal.pone.0125512

20. Salinero-Fort MÁ, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Abánades-Herranz JC, Carrillo-de-Santa-Pau E, Chico-Moraleja RM, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Gómez-Campelo P. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES Cohort Study: Association with chronic kidney disease. *Journal of Diabetes and*

its Complications. 2016;30(2):227-36. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.007

21. Какорин СВ, Искандарян РА, Мкртумян АМ. Контроль гликемии и сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор многоцентровых рандомизированных клинических исследований). *Сахарный диабет*. 2016;19(3):221-228. [Kokorin SV, Iskandaryan RA, Mkrtyumyan AM. Glycemia Control and hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with cardiovascular diseases (review of multicenter randomized clinical trials). *Saharnij Diabet*. 2016;19(3):221-228. (In Russian)]

22. Kanasaki K. The role of renal dipeptidyl peptidase-4 in kidney disease: renal effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with a focus on linagliptin. *Clinical Science*. 2018;132(4):489-507. DOI: 10.1042/CS20180031

23. Coppolino G, Leporini C, Rivoli L, Ursini F, di Paola ED, Cernaro V, Arturi F, Bolignano D, Russo E, De Sarro G, Andreucci M. Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials. *Pharmacological Research*. 2018;(129):274-294. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.001

24. Шестакова МВ, Шамхалова МШ. Сахарный диабет и патология почек: преимущества терапии, основанной на инкретинах. *Consilium Medicum*. 2013;(4):10-14 [Shestakova MV, Shamkhalova MSh. Diabetes mellitus and kidney disease: benefits of hormone-based therapy. *Consilium Medicum*. 2013;(4):10-14. (In Russian)]

25. Корбут АИ, Климонтов ВВ. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):53-63. [Korbut AI, Klimontov VV. Hormone-based Therapy: renal effects. *Saharnij Diabet*. 2016;19(1):53-63. (In Russian)]

26. Салухов ВВ, Демидова ТЮ. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494-510. [Salukhov VV, Demidova TYu. Empagliflozin as a new strategy of outcome management in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk. *Saharnij Diabet*. 2016;19(6):494-510. (In Russian)]

27. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME. *Сахарный диабет*. 2016;19(2):181-184. [Resolution of the interim meeting of the expert Council on the results of the study EMPA-REG OUTCOME). *Saharnij Diabet*. 2016; 19(2):181-184. (In Russian)] DOI: 10.14341 / DM2004126-29

28. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Инициация интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета

экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). *Сахарный диабет*. 2015;(1):5-23. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GP, Mayorov AYu, Mkrtyumyan AM, Petunina N, Sukhareva OYu. Initiation and intensification of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes: update of consensus of the Council of experts of the Russian Association of endocrinologists (2015). *Saharnij Diabet*. 2015;(1):5-23. (In Russian)]

29. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association*. 2013;185(11):949-57. DOI: 10.1503/cmaj.121468

30. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman JM, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccard G, Taskinen M, Tokgozoglu L, Verschuren W, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(5):7-77. [Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman JM, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccard G, Taskinen M, Tokgozoglu L, Verschuren W, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(5):7-77. (In Russian)]

31. Corcillo A, Pivin E, Lalubin F, Pitteloud N, Burnier M, Zanchi A. Glycaemic, blood pressure and lipid goal attainment and chronic kidney disease stage of type 2 diabetic patients treated in primary care practices. *Swiss Medical Weekly*. 2017;(11):144-59. DOI: 10.4414/sm.w.2017.14459

Сведения об авторах

Клочкова Елена Викторовна, к.м.н., доцент, Новосибирский Государственный Медицинский Университет, адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр., 52, тел: +7(913)9539870, e-mail: 9539870@rambler.ru

Толмачева Анастасия Александровна, клинический ординатор, Новосибирский Государственный Медицинский Университет, адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр., 52, тел: +7(913)-7675331, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1687-4100>

Чернова Нина Николаевна, заведующая эндокринологическим отделением, Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный, адрес: Российская Федерация, 630003, г. Новосибирск, ул. Владимирский спуск, 2а, тел: +7(905)9367396, e-mail: nina.chernova54@yandex.ru

Никольская Инна Николаевна, к.м.н., доцент, Новосибирский Государственный Медицинский Университет, адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр., 52, тел: +7(913)-949-03-32, e-mail: inn@ssy.su

Author information

Elena V. Klochkova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasny PR Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(913)9539870, e-mail: 9539870@rambler.ru

Anastasia A. Tolmacheva, resident, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasny PR Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(913)7675331, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1687-4100>

Nina N. Chernova, head of endocrinology department, Railway Clinical Hospital on the station Novosibirsk-Glavnyi; Address: 2A, Vladimirovsky Spusk Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630003; Phone: +7(905)9367396, e-mail: nina.chernova54@yandex.ru

Inna N. Nikolskaya, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasny PR Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(913)9490332, e-mail: inn@ssy.su

Поступила 06.06.2018 г.
Принята к печати 04.09.2019 г.
Received 06 June 2018
Accepted for publication 04 September 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.