

© Дядык А. И., Багрий А. Э., Дядык Е. А., Шукина Е. В., Холопов Л. С.,
Яровая Н. Ф., Гольдис И. В., 2010

УДК: 616.379-008.64:616.61

**А. И. ДЯДЫК, А. Э. БАГРИЙ, Е. А. ДЯДЫК, Е. В. ШУКИНА, Л. С. ХОЛОПОВ,
Н. Ф. ЯРОВАЯ, И. В. ГОЛЬДИС**
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СООБЩЕНИЕ 1

**A. I. DYADYK, A. E. BAGRIY, E. A. DYADYK, E. V. SCHUKINA, L. S. KHOLOPOV,
N. F. YAROVAYA, I. V. GOLDIS**
DIABETIC NEPHROPATHY
(REVIEW LITERATURE). PART 1

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького
Кафедра внутренних болезней и общей практики – семейной медицины ФИПО, Донецк, Украина

Ключевые слова: *диабетическая нефропатия, эпидемиология, патогенез, морфология.*

Резюме. *В сообщении 1 рассмотрены проблемы эпидемиологии, патогенеза и морфологии диабетической нефропатии.*

Summary. *In the report 1 epidemiology, pathogenesis and morphology diabetic nephropathy are discussed.*

Дядык Александр Иванович
тел.: (0622) 57 40 74

Поопределению Американской Ассоциации Диабета, сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или инсулиновой резистентности, или комбинации этих дефектов.

Выделяют несколько классов СД, включающие СД 1 типа (также именуемый инсулинзависимым); СД 2 типа (также именуемый инсулиннезависимым); специфические типы СД, обусловленные генетическими дефектами или воздействием лекарственных препаратов или химических веществ; и гестационный СД [2, 6, 18, 33].

По мнению некоторых авторов, СД следует рассматривать как сосудистое заболевание, так как он характеризуется метаболическими нарушениями с широким спектром макро- и микрососудистых осложнений, определяющих у большинства больных морбидность и летальность [2, 6, 8, 21]. J. Lin et al. (2006) также определяет СД 2 типа как воспалительное состояние с инсулиновой резистентностью и патологической эндотелиальной сосудистой реактивностью [33]. F.M. Nakhoul et al. (2007) рассматривают СД 2 типа как прототип комплексного полигенного заболевания с существенным наследственным компонентом [18].

Особое место среди различных вариантов диабета занимает СД 2 типа, составляющий 90-95% случаев и характеризующийся неуклонным ростом распространенности во всех странах. Генеральная Ассамблея ООН в 2006 году констатировала угрозу, которую представляет для людей эпидемия СД. Так, в США распространенность СД составляет около 8% и наблюдается ежегодное увеличение числа больных СД (в 2005 году было диагностировано 1,5 млн. новых случаев СД у лиц старше 20 лет). Резкое прогрессирующее увеличение числа больных СД 2 типа рассматривается эпидемиологами как неинфекционная эпидемия [1, 2, 17, 19, 32].

Эксперты предсказывают пугающую картину, о чем в 2006 году сказал президент Интернациональной Ассоциации Диабета: «СД является одной из тяжелых катастроф здоровья человека, какие существовали в Мире. Эпидемия СД превысит финансовые возможности всех стран мира, если правительства не будут осуществлять адекватное финансирование по профилактике метаболического синдрома, СД и его осложнений». В настоящее время примерно 10% медицинского бюджета приходится на лечение СД и его осложнений [14].

В крупном многонациональном исследовании, включавшем 8 индустриально развитых стран Европы (Франция, Германия, Великобритания, Италия и др.) CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – type 2), в которое вошли по 700 человек из каждой страны, было показано, что в 1988 году в целом финансовые затраты составили 29 миллиардов Евро [6].

СД представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему для нашей страны. По состоянию на 1 января 2008 года в Украине было зарегистрировано 1 094 126 больных СД, что составляет 2354,7 случаев на 100

000 населения. Ежегодный прирост показателей распространенности СД в Украине составляет 4,4 % [2].

Характер течения СД 2 типа определяет особенности и тяжесть микрососудистых (диабетическая нефропатия - ДН, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (прежде всего кардиоваскулярных), а также автономных нейропатий [5, 6, 8, 16, 17].

Серьезной проблемой является запоздалая диагностика СД и его осложнений у многих пациентов, что значительно снижает лечебные возможности, а также неадекватное отношение многих больных к своему заболеванию. Качественное ведение больных СД требует больших усилий единой «команды» эндокринологов, кардиологов, нефрологов, неврологов, окулистов, хирургов, психоневрологов, сексологов, что бесспорно повысит эффективность лечения. Очевидно, сегодня стало жизненно необходимым проведение активных мероприятий, направленных на первичную и вторичную профилактику СД и его осложнений. И, наконец, достижение благоприятных эффектов лечебных мероприятий станет по настоящему реальным, если пациенты с СД станут истинными активными членами «лечебной команды» [6, 13, 20, 32].

ДН – одно из серьезнейших осложнений СД 1 и 2 типов, характеризующееся развитием почечной недостаточности и её неуклонным прогрессированием в терминальную стадию, что требует проведения заместительной терапии. В связи с неуклонным ростом распространенности СД 2 типа наблюдается прогрессирующее увеличение числа больных с ДН. Сегодня среди больных, получающих терапию, замещающую почки, лица с ДН составляют около 40-50% [5, 22, 24].

Несмотря на современные лечебные подходы, у 25-30% больных СД 1 типа и у 40-45% больных СД 2 типа через 20-40 лет и 10-15 лет соответственно развивается ДН. Причем, развитие ДН наблюдается в более ранние сроки у лиц с неадекватным контролем гликемии, артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии [5, 29, 34].

Важно отметить, что развитие ДН у больных СД существенно усугубляет кардиоваскулярный прогноз [6, 17, 32]. Так, в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях (КРИ) LIFE и RENAAL было показано прогрессирующее увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсультов и кардиоваскулярной летальности у больных СД 2 типа при развитии ДН (особенно при персистирующей умеренной или большой протеинурии и нарушенной функции) [9, 26].

Патогенез ДН

За последние десятилетия достигнуты существенные успехи в понимании механизмов развития ДН и других осложнений СД. Однако,

целый ряд вопросов требует дальнейшего изучения и уточнения. Так, не получил аргументированного объяснения широкий спектр метаболических нарушений, развивающихся при СД, ведущих к развитию микроваскулярных и макроваскулярных осложнений и, в частности, к ДН. ДН развивается только у части больных СД 1 и 2 типов. Кроме того, у части больных СД с плохим контролем гликемии, АГ и дислипидемии ДН не развивается. В то же время, современные ренопротекторные средства далеко не всегда превентивуют развитие или прогрессирование ДН. Остается недостаточно изученным риск развития ДН у конкретного больного [10, 25].

Однозначно признается комплексный характер патогенеза ДН, включающий генетическую предрасположенность, сложные взаимодействия метаболических и гемодинамических факторов [30].

В пользу генетической предрасположенности к развитию ДН свидетельствует более высокая частота ее развития у лиц, в анамнезе которых были кровные родственники с ДН. Кроме того, при одинаковых лечебных подходах у одних больных СД 1 и 2 типов развивается ДН, а у других – нет. Высказывается предположение о наличии «нефропатического» гена, ответственного за развитие ДН [10, 11, 18]. Представлены доказательства, что АГ является важной детерминантой риска развития СД и ДН в частности [29].

Первоначальным звеном в развитии ДН рассматривается персистирующая гипергликемия. Непосредственное воздействие экстрацеллюлярной глюкозы на почечные структуры (мезангиальные, тубулярные, интерстициальные и сосудистые клетки) ведет к стимуляции факторов роста и цитокинов, таких как ангиотензин II (АП), трансформирующий фактор роста бета, моноцитарный хемоаттрактный протеин-1 и другие, играющие важную роль в развитии ДН [24, 25].

Продемонстрировано участие провоспалительных цитокинов в развитии ДН. Мезангиальные и эпителиальные клетки проксимальных канальцев способны синтезировать провоспалительные цитокины, оказывающие существенные эффекты на различные почечные структуры. Так, интерлейкин-1 повышает сосудистую эндотелиальную проницаемость и способствует пролиферации мезангиальных клеток (МК) и синтезу мезангиального матрикса (ММ). Интерлейкин-6 влияет на динамику экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) на мезангиальном и подоцитарном уровнях, стимулирует пролиферацию МК, увеличивает экспрессию фибронектина и повышает эндотелиальную сосудистую проницаемость. Показана тесная положительная корреляционная связь сывороточных уровней фактора некроза опухоли альфа с наличием микроальбу-

минурии (МАУ), величинами протеинурии и нарушением функции почек у больных с ДН. При этом также увеличивается продукция свободных кислородных радикалов (СКР), что активирует различные биохимические пути, участвующие в патогенезе диабетических осложнений, а также способствует дальнейшему накоплению СКР, ведущему к развитию капиллярной вазопатии, снижению прекапиллярной резистентности и в конечном итоге формированию капиллярной гипертензии [21].

Оксидативному стрессу, обусловленному повышением продукции СКР, отводится важное место в повреждении почечных структур [30].

Трансформирующий фактор роста бета способствует увеличению продукции ЭЦМ, что способствует развитию ДН [23].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста – мощный мультифункциональный цитокин, играет ключевую роль в патогенезе диабетических микроваскулярных поражений. Он индуцирует ангиогенез, является потенциальным медиатором микроваскулярной проницаемости, регулирует пролиферацию сосудистых эндотелиальных клеток во многих тканях, включая гломерулярные капилляры, а также ведет к повреждению подоцитов. В ряде исследований показано повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста у больных с ДН [8, 25, 35].

Присущие СД 2 типа инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия также способствуют развитию гломерулярной гипертензии [28]. Кроме того, повышение гломерулярного капиллярного давления (ГКД) связывают со снижением резистентности афферентных артериол и/или увеличением резистентности эфферентных артериол. Гломерулярную гипертензию усугубляет трансмиссия АГ. Независимо от характера первоначальных процессов, обусловивших развитие гломерулярной гипертензии, последняя вызывает эндотелиальные, мезангиальные и подоцитарные повреждения, развитие фокально-сегментарного и глобального гломерулосклероза. Это, в свою очередь, ведет к снижению числа функционирующих нефронов и дальнейшему повышению ГКД, формируя так называемый «порочный круг» [7, 24].

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет важную роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний почек (в том числе и при ДН). АП – главный эффекторный компонент РАС – является мощным вазоконстриктором, обуславливающим констрикцию сосудистой гладкой мускулатуры, ведущей к развитию системной АГ, генерирует интраренальные гемодинамические и воспалительные процессы, ведущие к МАУ/протеинурии, росту гломерулярных и тубулярных клеток, ингибции синтеза NO, стимуляции синтеза

ЭЦМ и продукции СКР. Кроме гемодинамических эффектов, он индуцирует апоптоз и воспаление через 1 тип рецепторов, непосредственно стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста бета, активированные пути как митоген-активированная протеиназа и липоксигеназа, способствует развитию и персистенции гипертрофии нефронов, экспансии ЭЦМ и развитию гломерулосклероза. Подтверждением важной роли активации РАС при СД в развитии и прогрессировании ДН служат результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований, продемонстрировавших замедление развития ДН (в частности, МАУ), устранение МАУ, снижение уровней протеинурии, превентирование или замедление прогрессирования гломерулосклероза или интерстициального фиброза [4, 6, 24, 27].

Важное место в развитии гломерулярной гипертензии отводится активации локальной интратенальной РАС. Эфферентные гломерулярные артериолы в 10-100 раз чувствительней к действию АП, в связи с чем повышается ГКД. Этот феномен усугубляется неспособностью афферентных артериол к адекватной вазоконстрикции в ответ на повышение системного артериального давления [10, 24].

При СД уровень почечного интерстициального АП в 1 000 раз превышает таковой в плазме. Персистирующая гипергликемия способна стимулировать синтез ренина и АП в мезангиальных и эндотелиальных клетках, а также в эпителиальных клетках проксимальных канальцев. Интратенальный АП оказывает многочисленные эффекты, способствующие формированию и прогрессированию почечного повреждения, т.е. увеличению ГКД и проницаемости гломерулярного фильтра, что ведет к развитию МАУ и протеинурии, стимуляции клеточной пролиферации и гипертрофии нефронов, синтезу цитокинов и ЭЦМ, а также промоции инфильтрации интерстиция макрофагами, оксидативному стрессу и воспалению [7, 10, 11, 12, 15].

Считают, что активация РАС, наблюдаемая при СД, ведет к развитию и/или прогрессированию ДН тремя различными путями дополнительно к системному гипертензивному эффекту:

- прямая стимуляция рецепторов ангиотензиногена АП, генерированному по классическому пути (ренин — ангиотензинпревращающий фермент);
- активация энзиматического действия проренина в результате соединения с проренин/ренин рецептором, что увеличивает площадь ангиотензинового синтеза;
- непосредственная активация проренин/ренин рецепторов с последующим увеличением генерации фибротических цитокинов (трансформирующего фактора роста бета) [13].

В эксперименте показано участие альдостерона в развитии дисфункции эндотелия, воспаления, интерстициального фиброза и МАУ/протеинурии. Активация РАС играет важную роль в развитии и прогрессировании хронического заболевания почек (в том числе и при ДН). АП генерирует интратенальные гемодинамические и воспалительные изменения, ведущие к МАУ/протеинурии, росту гломерулярных и тубулярных клеток, ингибиции синтеза NO, стимуляции синтеза ЭЦМ и продукции хемокинов, реактивных кислородных радикалов к апоптозу. Гипергликемия посредством различных механизмов (оксидативного стресса и повышенной продукции конечных продуктов метаболизма глюкозы, активации РАС и протеин-киназы С) ведёт к дисфункции сосудистого эндотелия, васкулярному воспалению и изменению экспрессии генов роста [29].

Среди многочисленных факторов, ведущих к повышению гломерулярной проницаемости (простагландины, предсердный натрийуретический пептид, инсулин, активация протеиназ и др.), NO является одним из ведущих. Установлено увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы почечным эндотелием у больных СД 2 типа, что прямо коррелировало с тяжестью сосудистых поражений и уровнем протеинурии [12].

Эндотелиальный NO играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, включая сосудистый тонус, адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также адгезию и агрегацию тромбоцитов к сосудистой стенке. В эксперименте было показано, что дефицит эндотелиального NO ведет к повреждению гломерулярного эндотелия, проявляющемуся МАУ или протеинурией. Снижение синтеза эндотелиального NO ассоциируется с увеличением синтеза ЭЦМ [12]. Представлены доказательства, что дисфункция сосудистого эндотелия, развивающаяся в условиях персистирующей гипергликемии, определяет скорость прогрессирования ДН и тяжесть ее клинических проявлений [3].

В эксперименте продемонстрировано важное место оксидативного стресса в развитии ДН и его ингибиция под влиянием тиоредоксина, обладающего антиоксидантными свойствами, замедляет прогрессирование нефропатии [23].

Важным компонентом в развитии и прогрессировании ДН также является нарушение фибринолиза и протеолиза у больных СД.

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние на течение ДН дислипидемий, часто наблюдаемых у больных СД (особенно при развитии ДН). Так, J. Lin et al. (2006), изучив 732 больных с СД 2 типа, установили наличие отрицательной корреляции между показателями почечной функции с уровнями холестерина липо-

протеидов низкой плотности, триглицеридов и фибронектина и положительную корреляцию с уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности. Основываясь на результатах данного исследования, авторы считают, что дислипидемия и хроническое воспаление, присущее СД, могут способствовать развитию и прогрессированию ДН [33].

ДН характеризуется первоначально гиперfiltrацией, обусловленной гипергликемия-индуцированным снижением артериальной резистентности, ведущей к повышению гломерулярного фильтрационного давления. В ее развитии предполагается участие ряда механизмов, включающих увеличение продукции АП, вазодилаторных простагландинов, NO, а также активацию диацилглицерол протеинкиназы С, способствующей увеличению продукции АП и вазодилаторных простагландинов [24].

Существенное нарушение гломерулярного барьера, развивающееся у больных ДН, ведет к прохождению через гломерулярный фильтр протеинов, иммуноглобулинов, факторов роста, компонентов комплемента и железа, что инициирует самоповреждающий процесс прогрессирования гломерулосклероза, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, способствующим развитию или усугублению почечной недостаточности и неуклонному ее прогрессированию [28].

ДН длительное время рассматривалась как синоним гломерулосклероза, а последний считался первоначальным и кардинальным проявлением почечного поражения. В последние годы получены убедительные доказательства вовлечения в патологический процесс тубулоинтерстициального аппарата (ТИА) у больных СД. Уже на ранних этапах течения СД развивается персистирующая гипоксия ТИА, обусловленная персистирующей гипергликемией, патологическими изменениями эритроцитов, оксидативным стрессом, автономной нейропатией почек, что ведет к дистрофическим изменениям эпителиальных тубулярных клеток, их апоптозу и интерстициальному фиброзу [10].

Дисфункция и/или потеря тубулярных и перитубулярных клеток ведет к снижению продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ и эритропоэтина, что снижает локальные трофические эффекты этих гормонов, а, следовательно, ведет и/или усугубляет поражение почечной паренхимы и снижение почечной функции, а также к развитию анемии [15].

Проксимальные каналцы являются ключевым объектом ранней СКР-индуцированной активности патологического процесса, ведущего к апоптозу и атрофии каналцевых эпителиальных клеток, что может обуславливать нарушение почечной функции независимо от тяжести гломерулярных поражений [10, 15].

Активация МК играет важную роль в развитии диабетического гломерулосклероза. Первоначальным, наиболее характерным гломерулярным повреждением при СД, является экспансия экстрацеллюлярного ММ, что предшествует интерстициальному поражению. Высказывают точку зрения, что экспансия ММ должна рассматриваться как центральный механизм в развитии ДН. При этом считают, что повреждение подоцитов и прогрессирующие патологические процессы в интерстиции занимают важное место в патогенезе ДН [24, 35].

Получены доказательства, что при СД изменяется фенотип мезангиальных и тубулярных эпителиальных клеток, в результате чего они становятся репрограммированными и способными секретировать и аккумулировать ЭЦМ, что ведет к прогрессирующему почечному фиброзу [31].

В последние годы особое внимание в патогенезе ДН уделяется патологическим процессам в подоцитах. Во многих исследованиях продемонстрировано, что при СД метаболические нарушения *per se*, гемодинамические нарушения и локальные факторы роста (трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли бета, АП и др.) индуцируют непосредственно или опосредованно гипертрофию, апоптоз подоцитов и увеличивают синтез IV типа коллагена в них. По данным прижизненного морфологического исследования почек, установлена отчетливая связь снижения числа подоцитов с уровнями протеинурии и прогрессированием ДН. При клиническом улучшении (снижении МАУ/протеинурии) у больных с ДН наблюдается уменьшение подоцитирии. Кроме того, показана прямая корреляция уменьшения числа подоцитов с развитием гломерулосклероза. Приведенные данные послужили основанием считать убедительной концепцию, что повреждение подоцитов играет центральную роль в развитии и прогрессировании ДН [25, 35].

Морфологическая картина

При ДН почки увеличены в размерах, что в первую очередь, обусловлено гломерулярной и тубулярной гипертрофией, а также аккумуляцией ЭЦМ и инфильтрацией воспалительными клетками.

Морфологическая картина ДН у больных СД I типа признается уникальной и характеризуется утолщением гломерулярных базальных мембран (ГБМ) с параллельным утолщением тубулярных базальных мембран, экспансией ММ, гломерулярным склерозом и экспансией интерстиция.

Экспансия ММ и утолщение ГБМ обусловлены аккумуляцией нормальных белков ЭЦМ и/или белков, не представленных в нормальной ткани. Увеличение ММ первоначально обусловлено патологическим метаболизмом ЭЦМ,

а утолщение ГБМ является также следствием изменения метаболизма ЭЦМ (увеличение синтеза ЭЦМ и снижение продукции матрикс-деградирующих протеиназ) преимущественно в подоцитах и эндотелиальных клетках. В отличие от мезангиума, начальная интерстициальная экспансия обусловлена увеличением клеточного компонента. Характерным для этих изменений является их неуклонное прогрессирование. Диффузный и генерализованный процесс мезангиальной экспансии обозначается термином «диффузный диабетический гломерулосклероз». Нодулярный гломерулосклероз представлен участками выраженной мезангиальной экспансии в виде больших округлых фибриллярных зон и компрессией прилегающих гломерулярных капилляров (узелки Kimmelstiel-Wilson). Описанные морфологические изменения при ДН у лиц с СД 1 типа чаще носят фокально-сегментарный характер [24].

Представляют интерес недавно опубликованные (2007 г.) результаты прижизненного морфологического изучения почек 149 больных с ДН, у 72 из которых была выявлена депозиция анилина (анилин-островковый амилоидный пептид) в мезангии, узелках Kimmelstiel-Wilson, капсуле Боумена и в интратрениальных сосудах. Тяжесть морфологических изменений в почках (мезангиальная экспансия, гломерулярные узелковые и диффузные повреждения, а также тубуло-интерстициальные изменения) оказалась значительно выше у лиц с наличием отложений анилина.

Длительное время морфологическая картина почек при ДН считалась однозначной при СД 1 и 2 типов. В ряде крупных исследований, посвященных прижизненному морфологическому исследованию почек у больных СД было показано, что структурные почечные изменения при СД 2 типа довольно гетерогенные. Приблизительно у 40-50% больных СД 2 типа выявляются изменения, нехарактерные для описанных выше у больных СД 1 типа [24].

J. Zhou et al. (2008) проанализировали 110 биоптатов почек больных СД 2 типа с наличием протеинурии. При этом были выделены две группы изменений: одна (60 человек) с классическими диабетическими изменениями, развивающимися при СД 1 типа и вторая (50 человек), где не были представлены изменения, характеризующиеся как классические для СД. У больных с типичными диабетическими поражениями были представлены мезангиальная экспансия с превалирующим увеличением ММ, узелковые структуры Kimmelstiel-Wilson и утолщение ГБМ. Среди больных с нетипичными для СД поражениями в 17 (34%) случаях имела место IgA нефропатия; в 11 (22%) – мембранозный гломерулонефрит (ГН), в 7 (14%) – мезангиопролиферативный ГН и по 2 случая

полулунного ГН и ГН с минимальными изменениями. Важно отметить, что клинические проявления в сравниваемых двух различных группах не имели каких-либо существенных различий [5].

В исследованиях, посвященных прижизненному морфологическому исследованию почек у больных СД 2 типа с МАУ, также показана гетерогенность морфологических изменений (данные световой микроскопии). Только у 1/3 больных выявлялись классические диабетические изменения; у 1/3 пациентов морфологические изменения отсутствовали; в 1/3 случаев отсутствовали (или были незначительными) гломерулярные изменения, но были представлены тяжелые поражения ТИА [24, 35].

Очевидно, описанные выше нетипичные для ДН морфологические изменения приблизительно у половины больных СД 2 типа обусловлены особенностями патогенеза СД 2 типа, отличными от такового при СД 1 типа. Кроме того, СД 2 типа обычно развивается после 30-40 лет; часто ассоциируется с ожирением, АГ, повышенными уровнями триглицеридов, снижением холестерина липопротеидов высокой плотности, ранним развитием атеросклероза и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и хронической сердечной недостаточности, что может оказывать существенное влияние на характер морфологических поражений почек [24, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. – М.: Медицина, 2005. – 511 с.
2. Дорогой А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті : динаміка показників / А. П. Дорогой // Міжнародн. ендокрин. журн. – 2007. – № 3 (9). – С. 17-22.
3. Ефимов А. Диабетическая нефропатия / А. Ефимов, Н. Скробонская, Н. Зуева // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 34-38.
4. Либов И. А. Микроальбуминурия – один из лабораторных маркеров или важный фактор прогноза сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии / И. А. Либов, И. Л. Уразовская // Укр. кардіол. журн. – 2005. – Додат. 2. – С. 45-47.
5. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases / J. Zhou, X. Chen, Y. Xie [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 1940-1945.
6. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus / H. W. Rodbard, L. Blonde, S. S. Braithwaite [et al.] // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 4-68.

7. *Arima S.* The mechanisms underlying altered vascular resistance of glomerular afferent and efferent arterioles in diabetic nephropathy / S. Arima, S. Ito // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 1966-1969.
8. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients / M. Buraczynska, P. Ksiazek, I. Baranowicz-Gaszczyk [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 827-832.
9. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9311. – P. 995-1003.
10. Cooper M. E. Targets to retard the progression of diabetic nephropathy / M. E. Cooper, K. Jandeleit-Dahm, M. C. Thomas // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 4. – P. 1439-1445.
11. Coughlan M. T. Role of the AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes / M. T. Coughlan, J. M. Forbes, M. E. Cooper // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 6). – P. S54-S60.
12. Eberhardt W. Nitric oxide and vascular remodeling: Spotlight on the kidney / W. Eberhardt, J. Pfeilschifter // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 106). – P. S9-S16.
13. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes / A. Roca-Cusachs, R. E. Schmieder, F. Triposkiadis [et al.] // *J. Hypertension.* – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 813-818.
14. *Friedman E. A.* Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? / E. A. Friedman, A. L. Friedman // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 681-683.
15. *Gross M.-L.* Diabetic nephropathy: Recent insights into the pathophysiology and the progression of diabetic nephropathy / M. L. Gross, R. Dikow, E. Ritz // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67 (Suppl. 94). – P. S50-S53.
16. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia, G. D. Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105-1187.
17. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text / The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2007. – Vol. 9 (Suppl. C). – P. 3-74.
18. Hypothesis-haptoglobin genotype and diabetic nephropathy / F. M. Nakhoul, R. Miller-Lotan, H. Awaad [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 339-344.
19. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study / M. C. E. Rossi, A. Nicolucci, F. Pellegrini [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1278-1284.
20. *Kindermann M.* Sweet hearts die earlier—lessons from CHARM / M. Kindermann, M. Böhm // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, No. 11. – P. 1342-1343.
21. *Marre M.* Reducing cardiovascular risk in diabetes / M. Marre // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 19-22.
22. *Noh H.* The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy / H. Noh, G. L. King // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 6). – P. S49-S53.
23. Overexpression of thioredoxin1 in transgenic mice suppresses development of diabetic nephropathy / Y. Hamada, S. Miyata, T. Nii-Kono [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 1547-1557.
24. *Parving H. H.* Diabetic Nephropathy / H. H. Parving, M. Mauer, E. Ritz // *The kidney* / Ed. B. M. Brenner – 7 ed. «Saunders», 2004. – Vol. 2. – P. 1777-1818.
25. Podocyte biology in diabetic nephropathy / J. J. Li, S. J. Kwak, D. S. Jung [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 106). – P. S36-S42.
26. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL / D. Zeeuw, G. Remuzzi, H.-H. Parving [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 6. – P. 2309-2320.
27. *Ritz E.* Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy / E. Ritz, R. Dikow // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2006. – Vol. 2, № 10. – P. 563-567.
28. *Ruggenenti P.* Time to abandon microalbuminuria? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, № 7. – P. 1214-1222.
29. *Scherntzner G.* Kidney disease in diabetology / G. Scherntzner // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 703-707.
30. *Schleicher E.* Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis / E. Schleicher, U. Friess // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 106). – P. S17-S26.
31. *Simonson M. S.* Phenotypic transitions and fibrosis in diabetic nephropathy / M. S. Simonson // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 9. – P. 846-854.
32. Standards of Medical Care in Diabetes—2007 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. S4-S41.
33. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus / J. Lin, F. B. Hu, E. B. Rimm [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 2. – P. 336-342.
34. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice / F. Locatelli, B. Canaud, K. U. Eckardt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 1716-1725.
35. *Wiggins R. C.* The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases / R. C. Wiggins // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 12. – P. 1205-1214.

Надійшла до редакції 12.10.10
Прийнята до друку 15.10.10