



В.Г. Каджарян, П.П. Бидзиля, А.О. Соловьяк

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: діабетична нефропатія, сучасні принципи, профілактика, лікування.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, современные принципы, профилактика, лечение.

Key words: diabetic nephropathy, modern principles, prophylaxis, treatment.

Наведено сучасний погляд на головні фактори ризику розвитку та прогресування діабетичної нефропатії, висвітлено основні аспекти її профілактики та лікування.

Представлен сучасний погляд на основні фактори ризику розвитку та прогресування діабетичної нефропатії, висвітлено основні аспекти її профілактики та лікування.

In the article modern looks to basic risk factors of development and progress of diabetic nephropathy, the main aspects of prophylaxis and treatment of diabetic nephropathy are presented.

Согласно данным ВОЗ, более 240 млн людей на планете страдают сахарным диабетом (СД), и эта цифра достигнет 360 млн уже до 2030 года [1]. Диабетическая нефропатия (ДН) – тяжелое хроническое осложнение СД, которое наблюдается у 1/3 больных [2]. Сегодня в США, Европе, Японии и Бразилии ДН является главной причиной конечной стадии болезни почек (КСБП) и, как следствие, хронической почечной недостаточности (ХПН), которая требует гемодиализа или трансплантации [3]. Актуальность проблематики ДН обусловлена тем, что, кроме влияния на функцию почек, ее развитие ассоциируется с достоверным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

Учитывая тот факт, что в последние годы пациенты получают более оптимальную медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии (АГ) и гипергликемии, увеличение частоты случаев КСБП в результате ДН может быть объяснено привлечением к патологическому процессу других этиологических и патогенетических факторов ДН [4].

Mogensen С.Е. (2000) определяет ДН как клинически персистирующую форму протеинурии более 300 мг/сутки, у пациентов с диабетической ретинопатией, которые не имеют других заболеваний почек [5]. ДН характеризуется специфическим поражением почечной паренхимы, которая приводит к формированию узелкового или диффузного гломерулосклероза [6]. Синдром ДН проявляется стойкой альбуминурией, ранним повышением артериального давления (АД), прогрессирующим снижением функции почек и увеличенными показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. Ранние стадии ДН характеризуются незначительным увеличением экскреции альбумина с мочой (ЭАМ), которая определяется как микроальбуминурия, или начальная ДН [8]. Более серьезное течение заболевания проявляется макроальбуминурией, или протеинурией. В большинстве случаев параллельно с протеинурией наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Традиционно считалось, что снижение СКФ встречается при наличии протеинурии, а не раньше [4].

Сегодня известно, что ДН может протекать при отсутствии увеличенной ЭАМ [9]. По данным Kramer С.К. (2007), почти 10% больных СД 2-го типа имеют низкую СКФ без микро- или макроальбуминурии [10]. Подобные результаты наблюдались среди больных СД 1-го типа [11].

В последние годы знания относительно патофизиологических процессов, вызывающих развитие и прогрессирование ДН, распространились до генетического и молекулярного уровня. Именно поэтому классическая точка зрения относительно ведущей роли метаболических и гемодинамических факторов в развитии повреждений почек при СД значительным образом изменилась, подтверждая влияние этих традиционных факторов риска (гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, почечная гиперфильтрация, протеинурия, курение) в комплексе с другими (генетические, конституциональные, диетические факторы, оральные контрацептивы). Двумя основными факторами развития ДН является гипергликемия и АГ, однако их присутствие лишь у 40% пациентов, даже при условии длительного анамнеза, сформировало концепцию об индивидуальной генетической склонности [12]. В семейных исследованиях Canani L.N. (1999) у больных СД обоих типов подтверждено весомое значение генетической склонности в развитии ДН [13].

Принципы профилактики и лечения ДН одинаковы, однако роль каждого фактора риска в развитии и прогрессировании заболевания различна на каждой стадии. Поэтому с целью выбора оптимальной тактики ведения больных, оценки исхода заболевания и точек терапевтического влияния (микроальбуминурия, протеинурия или СКФ) первоочередной задачей является определение стадии ДН. В 2 последних исследованиях продемонстрированы различные результаты, в зависимости от исследуемых показателей, таких как протеинурия, снижение СКФ, прогрессирование КСБП [14, 15]. Как ингибиторы АПФ (ИАПФ), так и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) эффективны относительно уменьшения протеинурии и микроальбуминурии, но не снижают смертность [15]. Основной целью терапии



является снижение темпов развития и прогрессирования ДН, влияние на факторы сердечно-сосудистого риска и смертности. У нормо- или микроальбуминурических пациентов основными терапевтическими целями являются адекватная коррекция АГ, гипергликемии, дислипидемии и отказ от курения. Несмотря на отсутствие четких доказательств пользы влияния на эти факторы риска при ДН, они также являются предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, и, следовательно, должны лечиться «агрессивно» [16].

Клинические исследования продемонстрировали, что интенсивное лечение гипергликемии ассоциируется со снижением риска развития ДН при обоих типах СД [17–19]. Однако эффективность влияния на гипергликемию у пациентов с СД 1-го типа и микроальбуминурией окончательно не выяснена [17,20], что стало очевидным после объявления результатов исследования EDIC/DCCT [18]. В исследовании Kumamoto (2000) продемонстрировано позитивное влияние интенсивного лечения гипергликемии в отношении предупреждения микроальбуминурии у пациентов с СД 2-го типа [19]. Последние работы, дизайн которых направлен на оценку пользы интенсивного гликемического контроля в больших выборках пациентов, показали незначительный защитный эффект относительно риска развития и прогрессирования альбуминурии [21,22]. В исследовании Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (2008), в группе интенсивного 5-летнего лечения гипергликемии продемонстрировано незначительное снижение количества впервые диагностированной микроальбуминурии, по сравнению с группой стандартной терапии (23,7% против 25,7%) [21]. Также не наблюдалось достоверных преимуществ в отношении показателей креатинина сыворотки [21]. Подобные результаты получены в исследовании Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes (2009) [22]. При интенсивном лечении гипергликемии на протяжении 5–6 лет не получено ни одного преимущества относительно уровня сывороточного креатинина или показателей СКФ, но имело место незначительное позитивное влияние на уровень альбуминурии [22].

Лечение АГ приводит к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых и микрососудистых событий. В исследовании UKPDS продемонстрировано, что снижение систолического АД с 154 до 144 мм рт. ст. уменьшает риск развития микроальбуминурии на 29% [23]. Целевые значения уровня АД у пациентов с ДН ниже (130/80 мм рт. ст.), чем для больных без ДН [24]. В исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) снижение диастолического АД с 85 до 81 мм рт. ст. среди диабетиков сопровождалось 50% уменьшением сердечно-сосудистых событий [25]. При наличии микроальбуминурии лечение АГ, независимо от используемого препарата, оказывало позитивный эффект относительно альбуминурии [26].

Для достижения целевого АД у диабетических пациентов в общем (130/80 мм рт. ст.) [24] или 125/75 мм рт. ст. для пациентов с протеинурией больше 1,0 г/сутки и повышенным уровнем креатинина сыворотки, необходимо использовать

3–4 антигипертензивных средства [27]. Учитывая нефропротекторный эффект ИАПФ и БРА, эти препараты следует использовать с самого начала в сочетании с диуретиками.

ИАПФ должны назначаться нормотензивным пациентам для предупреждения развития и снижения темпов прогрессирования микроальбуминурии [28]. Цель использования ИАПФ и БРА – не только уменьшение риска развития микро- и макроальбуминурии [29,30], но и снижение случаев сердечно-сосудистых событий [31]. Однако последнее 5-летнее рандомизированное контролируемое исследование, включающее 285 нормоальбуминурических, нормотензивных пациентов с СД 1-го типа, не продемонстрировало улучшения параметров биопсии почек в группе лосартана (100 мг в сутки) и эналаприла (20 мг в сутки), по сравнению с плацебо [32]. Интересным является факт достоверно большей суммарной 5-летней частоты случаев микроальбуминурии в группе лосартана (17%), сравнительно с группой плацебо (6%, $p=0,01$). В группе эналаприла частота случаев микроальбуминурии (4%, $p=0,96$) была подобной группе плацебо [32].

Нефропротекторный эффект ИАПФ и БРА является независимым от снижения АД [26,33]. Эти препараты снижают ЭАМ и число случаев прогрессирования микроальбуминурии к более тяжелым стадиям ДН. Мета-анализ 12 трайлов среди нормотензивных пациентов с СД 1-го типа, имеющих микроальбуминурию, продемонстрировал, что использование ИАПФ снижает риск прогрессирования до макроальбуминурии на 60% и увеличивает частоту регресса к нормоальбуминурии [34]. Именно поэтому использование ИАПФ или БРА рекомендовано всем пациентам с микроальбуминурией, даже нормотензивным [35]. БРА эффективно снижают развитие макроальбуминурии среди больных с СД 2-го типа и сопутствующей микроальбуминурией [33].

Агрессивная гипотензивная терапия способствует эффективному торможению темпов снижения СКФ у пациентов с СД 1-го типа и протеинурией [36]. Замедление прогрессивного снижения СКФ возникает в результате уменьшения уровня альбуминурии [37]. Согласно исследованию MDRD (1995), меньший уровень АД сопровождается более значительным нефропротекторным эффектом у недиабетических пациентов [38]. Пациенты с протеинурией больше 1 г/сутки и хронической почечной недостаточностью (ХПН) имеют более медленное снижение показателей функции почек при АД, меньшем 125/75 мм рт. ст. [38]. Назначение ИАПФ больным СД 1-го типа и протеинурией или БРА у больных СД 2-го типа с микроальбуминурией [39,40] проявляется благоприятным эффектом в отношении снижения протеинурии и предупреждения снижения функции почек. Эффект БРА на ЭАМ наблюдается уже через 7 дней терапии и сохраняется в дальнейшем [41]. Острое повышение уровня креатинина сыворотки на 30–35%, стабилизирующееся на протяжении 2-х месяцев, не является показанием к прекращению терапии [42]. Повышение уровня креатинина более указанных значений следует рассматривать как вероятное наличие стеноза почечных артерий [42]. Другим



ограничением использования ИАПФ и показанием для прекращения терапии является гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л), особенно у больных с ХПН [42]. Именно поэтому альбуминурия, уровень креатинина, калия сыворотки должны контролироваться ежемесячно в первые 2–3 месяца терапии ИАПФ или БРА [42].

В соответствии с данными член-корр. АМН Украины, профессора В.З. Нетяженко, при СД 1-го типа с АГ или без нее, микроальбуминурией или клинической альбуминурией, препаратами выбора являются ИАПФ. При СД 2-го типа с АГ или без нее, микроальбуминурией или клинической альбуминурией преимущество отдают БРА. Пациентам, которые не переносят ИАПФ и БРА, назначают негидроперидиновые антагонисты кальция [43].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) 2011 года, рекомендуется соблюдать следующие положения [58]:

- у пациентов с СД 1-го типа с повышенным АД и любой степенью альбуминурии ИАПФ способны замедлять прогрессирование ДН;

- у больных с СД 2-го типа с повышенным АД и микроальбуминурией как ИАПФ, так и БРА могут замедлить ее прогрессирование до макроальбуминурии;

- у пациентов с СД 2-го типа и повышенным АД, микроальбуминурией и почечной недостаточностью (креатинин крови ≥ 133 мкмоль/л) БРА способствуют замедлению прогрессирования нефропатии;

- при непереносимости одного из указанных классов препаратов его следует заменить другим;

- обязательным является проведение мониторинга креатинина и калия крови во избежание развития острой почечной недостаточности и гиперкалиемии, особенно при назначении в комбинации с диуретиком [58].

Учитывая, что ИАПФ и БРА действуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему на разных уровнях, комбинация этих классов препаратов, двойная блокада предложена как альтернатива в лечении ДН [44]. Неоднократно докладывалось о дополнительном нефропротекторном эффекте этой комбинации препаратов. Использование двойной терапии ИАПФ и БРА эффективно снижает ЭАМ у гипертензивных пациентов с СД 2-го типа, по сравнению с использованием каждого препарата отдельно. В то же время, такое сочетание препаратов ассоциируется с более низким АД [45,46]. Последнее большое исследование ONTARGET (2008) у диабетических и недиабетических субъектов продемонстрировало, что сочетание этих 2 классов препаратов имеют значительный позитивный эффект относительно уменьшения протеинурии, но не темпов снижения СКФ или смертности [47]. Фактически наблюдалось худшее влияние на СКФ и смертность. При анализе подгрупп исследуемых, увеличенная смертность имела место среди менее больных субъектов. У диабетических больных увеличения смертности не наблюдалось, но и преимущества двойной блокады не было [47]. Оценке подобных результатов у пациентов на СД 2-го типа посвящено исследование VA NEPRHON-D (2009).

Другим шагом в оптимизации терапии ДН стало предложенное использование блокады действия альдостерона. Добавление антагониста альдостерона – спиронолактона к БРА [49] или ИАПФ [49] более эффективно снижает ЭАМ и АД у больных СД 2-го типа, в сравнении с каждым препаратом отдельно. Последний мета-анализ, включающий диабетических и недиабетических пациентов, продемонстрировал, что добавление антагониста альдостерона к ИАПФ и БРА снижает протеинурию при хронической болезни почек (ХБП) [50]. Это не ассоциировалось с улучшением СКФ, к тому же, возрастал риск гиперкалиемии [50]. Следовательно, отдаленные эффекты этой группы препаратов на исход заболевания почек, смертность и безопасность требуют дальнейших исследований.

Мультифакториальность механизмов развития диабетического повреждения почек, а также недостаточная эффективность средств лечения и профилактики ДН диктует необходимость поиска препаратов, способных предупредить или замедлить развитие ДН. Это стало поводом для исследования возможности нового направления в лечении ДН с помощью препарата сулодексид (коммерческое название Vessel Due F – Вессел Дуэ Ф) фирмы Альфа Вассерманн. По химическому строению сулодексид является гликозаминогликаном, который состоит из 80% гепарансульфата и 20% дерматана сульфата, который, гипотетически, должен уменьшать персистенцию альбуминурии [50]. Выбор препарата не случаен, ведь одним из механизмов развития ДН является нарушение зарядоселективности гломерулярного фильтра почек из-за потери структурами клубочка гликозаминогликанов, в частности, гепарансульфата. Резкое уменьшение содержимого гепарансульфата при ДН ведет к потере негативного заряда и повышению проницаемости базальных мембран клубочков для негативно заряженных компонентов плазмы, белков и липидов. Из-за этого белок попадает в мочу (протеинурия), белки и липидные субстанции откладываются в мезангиальной ткани клубочков, стимулируя склероз почечной ткани.

Даже при условии использования ИАПФ или БРА альбуминурия при ДН часто персистирует [51], что делает необходимым поиск дополнительных методов лечения. Действие сулодексида направлено на устранение структурного дефекта матрикса базальной мембраны клубочков и нормализации синтетической функции эндотелиальных клеток. На животных моделях в условиях ДН под воздействием сулодексида продемонстрировано снижение протеинурии [52]. Ряд небольших работ у пациентов с ДН выявили постоянную тенденцию к снижению ЭАМ при СД. В исследовании DiNAS продемонстрировано повышение степени снижения ЭАМ у пациентов с обоими типами СД с увеличением дозы сулодексида 50; 100 и 200 мг/сутки [53,54]. В исследование включали пациентов с сопутствующим применением ИАПФ и без него. В 2008 году докладывали результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого пилотного исследования, в котором изучался эффект 6-месячной терапии сулодексидом относительно ЭАМ [50]. Сравнивали 4 группы исследуемых с персистирующей альбуминурией на фоне длительного



лечения ИАПФ и БРА: в первую группу вошли больные с плацебо, во вторую – с суточной дозой сулодексида 200 мг, третью представляли пациенты, получавшие сулодексид в дозе 400 мг/сутки, в четвертую группу вошли больные с комбинацией доз сулодексида в 200 и 400 мг/сутки. Через 24 недели первичная эффективная конечная точка достигнута у 25,3% больных в комбинированной группе сулодексида, по сравнению с группой плацебо (15,4%). В группе сулодексида 200 мг/сутки первичная эффективная конечная точка достигнута у 33,3% пациентов, при использовании 400 мг/сутки – 18,4%, побочных эффектов терапии не наблюдалось. Подобная картина наблюдалась относительно частоты регрессии до нормоальбуминурии и 50% снижении соотношения альбумин/креатинин даже через 32 недели. Этот трайл является частью проспективного долгосрочного исследования, продолжающегося и сейчас, основной целью которого является оценка эффективности и безопасности длительной терапии сулодексидом пациентов с СД, у которых персистирует альбуминурия, несмотря на лечение ИАПФ или БРА [50].

Сулодексид уменьшает проницаемость гломерулярной мембраны и эффективно снижает протеинурию, независимо от уровня АД и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Механизм нефропротекторного эффекта сулодексида остается окончательно не ясным. Простым объяснением может служить его способность возобновлять анионные заряды гепарансульфата гломерулярной базальной мембраны нефрона. Другая возможность – репарация и реставрация содержимого гликопротеинов при ДН, что в конечном счете способствует нефропротекции. Третьим возможным механизмом является позитивное влияние гепарансульфата на снижение синтеза TGF- β [52]. Последние исследования засвидетельствовали способность сулодексида блокировать активность гепараназы-1 [55], которая выделяется почечными эпителиальными клетками под воздействием высоких уровней глюкозы и принимает непосредственное участие в развитии протеинурии при разных видах нефропатий.

ИАПФ и/или БРА снижают риск макро- и микроваскулярных событий при СД, однако конечный почечный и сердечно-сосудистый риск остается высоким. Алискирен – новый оральный ингибитор ренина, который, в отличие от ИАПФ и БРА, снижает активность ренина плазмы, уменьшает уровни ангиотензина-I и ангиотензина-II и, таким образом, владеет большим позитивным терапевтическим эффектом, по сравнению с ИАПФ или БРА в отдельности [56]. Последние исследования установили, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью алискирена и лосартана в максимально рекомендованной дозе демонстрирует более значительное уменьшение протеинурии (20%), по сравнению с лосартаном и плацебо [57]. Этот эффект не сопровождался потенцированием антигипертензивного действия. Однако этот трайл кратковременный (12 недель) и требует дальнейшего изучения. Исследование ALTITUDE, которое продолжается и сегодня, должно ответить на некоторые из данных вопросов. Это плацебо-контролируемое рандомизированное исследование,

в которое включено 8600 особ, у которых на протяжении 2 лет будет сравниваться эффект назначения алискирена дополнительно к стандартному лечению (ИАПФ или БРА) [56]. Результаты будут обнародованы в 2012 году.

Таким образом, адаптированная дополненная схема лечения больных ДН включает следующие составляющие [43]:

- нефропротекция: ИАПФ и/или БРА, диета с уменьшенным содержанием белков (0,6–0,8 г/кг/сутки). У больных с микроальбуминурией необходимо достижение уменьшения ее уровня или возвращение к нормоальбуминурии, стабилизации показателей СКФ. Среди пациентов, которые имеют макроальбуминурию, целью является ее снижение до уровня <0,5 г/сутки и достижение темпов снижения СКФ <2мл/мин/год;

- антигипертензивная терапия, цель которой – снижение АД до целевого уровня <130/80 или 125/75 мм рт. ст.;

- интенсивный контроль гликемии (уровень гликозилированного гемоглобина <7%);

- использование статинов для удержания уровня холестерина ЛПНП <2,5 ммоль/л или 100 мг/дл);

- назначение аспирина для профилактики тромбообразования;

- прекращение курения с целью профилактики атеросклероза;

- при отсутствии эффективности упомянутых средств для потенцирования нефропротекторного эффекта целесообразным является использование гликозаминогликанов, блокаторов ренина и альдостерона.

ВЫВОД

Раннее выявление и адекватное влияние на многочисленные факторы риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии (гипергликемия, гипертензия, дислипидемия и курение), использование нефропротекторных агентов, таких как медикаменты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, гликозаминогликаны позволяют отсрочить прогрессирование заболевания, снизить сердечно-сосудистую смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html>. 2006
2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. US (2003) Renal data system annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States.
3. Bruno R.M. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study / Bruno R.M. // J. Diabetes Complications. – 2000. – Vol. 14. – P. 266–270.
4. Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy / Zelmanovitz T. et al. // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2009. – Vo. 1. – P. 1–17.
5. Mogensen C.E. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests / Mogensen C.E. (ed) // The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus. – Boston: Kluwer, 2000. – P. 13–28.
6. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: стратегия нефропротекции / Шестакова М.В. // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – №2 (8). – С. 18–23.
7. Rossin P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005 / Rossin P. // Diabetologia.



- 2006. – Vol. 49. – P. 11–19.
8. *Mogensen C.E.* Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients / *Mogensen C.E., Christensen C.K.* // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 311. – P. 89–93.
 9. *Maclsaac R.J.* et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes / *Maclsaac R.J. et al.* // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 195–200.
 10. *Kramer C.K.* Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria / *Kramer C.K. et al.* // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1998–2000.
 11. *Perkins B.A.* Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline / *Perkins B.A., Krolewski A.S.* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2009. – Vol. 18. – P. 233–240.
 12. *Krolewski A.S.* Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes? / *Krolewski A.S.* // *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* – 2001. – Vol. 31. – P. 295–315.
 13. *Canani L.H.* Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients / *Canani L.H. et al.* // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 909–913.
 14. *Casas J.P.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis / *Casas J.P. et al.* // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2026–2033.
 15. *Sarafidis P.A.* Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis / *Sarafidis P.A. et al.* // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 922–929.
 16. *Gross J.L.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment / *Gross J.L. et al.* // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 164–176.
 17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 29. – P. 977–986.
 18. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2159–2167.
 19. *Shichiri M.* Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients / *Shichiri M.* // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. B21–29.
 20. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47. – P. 1703–1720.
 21. *Patel A.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / *Patel A. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
 22. *Duckworth W.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / *Duckworth W. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.
 23. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.
 24. *Chobanian A.V.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / *Chobanian A.V. et al.* // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
 25. *Hansson L.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group / *Hansson L.* // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
 26. *Mogensen C.E.* Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes / *Mogensen C.E.* // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 45–66.
 27. *Bakris G.L.* A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients / *Bakris G.L.* // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 2661–2667.
 28. *Jerums G.* Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria / *Jerums G. et al.* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37. – P. 890–899.
 29. *Lindholm L.H.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / *Lindholm L.H.* // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1004–1010.
 30. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* – 200. – Vol. 355. – P. 253–259.
 31. *Ravid M.* Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial / *Ravid M. et al.* // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 982–988.
 32. *Mauer M.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes / *Mauer M.* // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 40–51.
 33. *Vibert G.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / *Vibert G., Wheeldon N.M.* // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 672–678.
 34. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data // *Ann. Intern. Med.* 2001. – Vol. 134. – P. 370–379.
 35. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. S79–83.
 36. *Parving H.H.* Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy / *Parving H.H. et al.* // *Lancet.* – 1983. – Vol. 1. – P. 1175–1179.
 37. *Rossing P.* Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment / *Rossing P. et al.* // *Diabetologia.* – 1994. – Vol. 37. – P. 511–516.
 38. *Peterson J.C.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study / *Peterson J.C. et al.* // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 754–762.
 39. *Brenner B.M.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / *Brenner B.M. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
 40. *Lewis E. J.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / *Lewis E. J. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 851–860.
 41. *Andersen S.* Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effect of losartan in diabetic nephropathy / *Andersen S., Jacobsen P., Tarnow L., Rossing P., Juhl T.R., Parving H.H.* // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 293–297.
 42. *Bakris G.L.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? / *Bakris G.L., Weir M.R.* // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 685–693.
 43. Нефропротекція. Спеціалісти рекомендують // *Здоров'я України.* – 2006. – №1–2 – Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/1219.html>.
 44. *Mogensen C.E.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan



- and lisinopril microalbuminuria (CALM) study / *Mogensen C.E. et al.* // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 1440–1444.
45. *Rosner M.H.* Combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitu / *Rosner M.H., Okusa M.D.* // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1025–1029.
 46. *Mann J.F.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / *Mann J.F.* // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 547–553.
 47. *Yoneda T.* Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor blockade in hypertensive patients with diabetes mellitus / *Yoneda T. et al.* // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 1329–1333.
 48. *Sato A.* Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy / *Sato A., Hayashi K., Naruse M., Saruta T.* // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 64–68.
 49. *Navaneethan S.D.* Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / *Navaneethan S.D. et al.* // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 542–551.
 50. *Heerspink H.* Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent Albuminuria / *Heerspink H.* // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1946–1954.
 51. *Parving H.H.* Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective / *Parving H.H. et al.* // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 2057–2063.
 52. *Ceol M.* Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-beta1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats / *Ceol M., Gambaro G., Sauer U. et al.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 2324–2336.
 53. *Gambaro G.* Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial / *Gambaro G. et al.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1615–1625.
 54. *Achour A.* One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy / *Achour A., Kacem M., Dibejk et al.* // *J. Nephrol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 568–574.
 55. *Maxhimer J.B.* Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: a potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients / *Maxhimer J.B., Somenek M., Rao G et al.* // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 2172–2178.
 56. *Parving H.H.* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design / *Hans-Henrik Parving, Barry M. Brenner, John J. V.* // *Nephrol Dial Transplan.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1663–1671.
 57. *Parving H.H. et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy / *Parving H.H. et al.* // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2433–2446.
 58. *Иванов Д.И.* Диабетическая нефропатия: диагностика и лечение в свете рекомендаций ADA 2011 / *Иванов Д.И.* // *Здоров'я України*. – 2011. – №1 (15). – С. 27.

Сведения об авторах:

Каджарян В.Г., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.

Бидзиля П.П., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.

Соловьев А.О., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Каджарян В.Г. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.

Тел.: (061) 233 61 75.