

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.А.Кисина, А.Ш.Румянцев, И.Г.Каюков, 2015
УДК [313.053-036.865+613.693]-08.847

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Разработчик: НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (2013 г.)

Авторы:

Смирнов А.В. – д.м.н., профессор, нефролог
Добронравов В.А. – д.м.н., профессор, нефролог
Кисина А.А. – заслуженный врач РФ, зав.отделением, нефролог
Румянцев А.Ш. – д.м.н., профессор, нефролог
Каюков И.Г. – д.м.н., профессор, нефролог, клинический физиолог

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Nephrology Research Institute Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

A.V. Smirnov, MD, PhD, DSc
V.A. Dobronravov, MD, PhD, DSc
A.A. Kisina, honoured doctor of the Russian Federation, nephrologist
A.Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DSc
I.G. Kayukov, MD, PhD, DSc

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций.*

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Хроническое повреждение почек при сахарном диабете (СД) ассоциируется с резким снижением общей выживаемости больных с сахарным диабетом [Valmadrid С.Т., 2000] и является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [US Renal Data System: *Annual Data Report, 2010*]. Необходимость применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) для лечения больных с развернутыми сосудистыми осложнениями СД и находящихся в стадии ТПН, в условиях дефицита ресурсов здравоохранения

имеет существенное социально-экономическое значение. Применение ЗПТ у больного с СД полностью не снимает остроту проблемы, поскольку выживаемость этой категории больных в сравнении с другими почечными заболеваниями остается низкой, в первую очередь, из-за сердечно-сосудистой патологии, при малоудовлетворительном качестве жизни. Причины дисфункции почек при СД гетерогенны. Среди них диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее распространенной, поэтому вопросы ее профилактики, диагностики и терапии являются важной проблемой диабетологии и нефрологии.

Определение. Под термином «диабетическая нефропатия» (синоним – «диабетический гломерулосклероз») понимают ряд типичных морфологических изменений почечной ткани, развивающихся при СД тип 1 и 2 (СДТ1, СДТ2). Изменения касаются всех структур почечной ткани – клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов [Mauer S.M. et al., 1988; Osterby R. et al., 1992; Shestakova M. et al., 1992; Parving H.H. et al., 1996]. Гломерулярные повреждения связаны с утолщением базальной мембраны (ГБМ), увеличением мезангиального матрикса (МезМ), последующим развитием узелкового и/или диффузного интеркапиллярного гломерулосклероза (ГС). Тубулоинтерстициальные

* В соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

Таблица 1

Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергли бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации»(НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике		

Таблица 2

Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
A	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым
B	Средний	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него
C	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального

и сосудистые изменения заключаются в развитии дистрофии канальцев и атрофии эпителия канальцев, фиброза интерстиция, артериологипертензия и артериосклероза. *Эпидемиология ДН* исследована в отношении ее клинических проявлений – высокой альбуминурии, стойкой протеинурии, снижения СКФ, ТПН.

ТПН. В развитых странах от 20 до 50% от общего количества поступающих для лечения ЗПТ являются пациентами с СД. В России СД, как причина ТПН, составляет 11.3% от всех случаев ЗПТ [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2009], что может объясняться рядом причин: дефицитом диализных мест, низкой продолжительностью жизни в популяции и высокой сердечно-сосудистой смертностью.

СДТ1. Кумулятивная распространенность АУ 30–299 мг/сут после 15 лет течения СД достигает плато и составляет 20–30%, а стойкая протеинурия развивается примерно в половине этих случаев. В отсутствие интенсивного мониторинга и лечения кумулятивная распространенность случаев ТПН в течение 30 лет после дебюта СД достигает >15%. Снижение СКФ<60 мл/мин наблюдается у 10% больных с АУ<300 мг/сут и в 50–60% случаев стойкой протеинурии.

СДТ2. Суммарная распространенность клинических проявлений ДН существенно не отличается от таковой при СДТ1. В отличие от СДТ1, распространенность АУ и стойкой протеинурии при СДТ2 в России несколько ниже, чем, в среднем, по общемировым данным, что связано с более низкой продолжительностью жизни населения и высокой смертностью от сердечно-сосудистой патологии. Снижение СКФ<60 мл/мин наблюдается у 40% больных с АУ<300 мг/сут и в 70–80% случаев стойкой протеинурии [Добронравов В.А. и др., 2004]

Патогенез ДН определяется механизмами, направленными на процессы стимуляции гиперпродукции матрикса, развития гломерулосклероза и интерстициального фиброза, которые коррелируют со структурными и функциональными изменениями почек при ДН: а) метаболическими последствиями гипергликемии, образованием и депозицией в почках продуктов повышенного гликирования; б) формированием и прогрессированием гломерулярной гипертензии на фоне нарушений ауторегуляции внутрпочечной гемодинамики и системной АГ; в) активацией внутрпочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); г) по-

вреждениями, связанными с АУ/протеинурией; д) дисфункцией подоцитов. На эти механизмы должны быть, в первую очередь, направлены терапевтические вмешательства.

РАЗДЕЛ 2. СКРИНИНГ, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ДН

Рекомендация 2.1. При выявлении изменений со стороны почек и дифференциальной диагностике у пациентов с СД, в особенности с 2-м типом болезни, следует иметь в виду другие этиологические факторы дисфункции почек.

Комментарий

ДН – не единственный вариант поражения почек при СД, которое может быть обусловлено другими факторами. Из них наиболее частыми являются системная артериальная гипертензия (АГ), ишемия почек, вторичный ФСГС, иммунные гломерулопатии. У пациента с СД повышен риск заболеваний мочевыводящих путей с вовлечением почек или без такового: бессимптомной бактериурии, цистита, острого (в том числе эмфизематозный) и хронического пиелонефрита, папиллярного некроза, перинефрального абсцесса, а также атонии мочевого пузыря с развитием гидронефроза. СД является также фактором риска развития острого повреждения почек, что следует учитывать при анализе случаев внезапного ухудшения функции органа.

Дифференциальный диагноз при стойкой протеинурии. Консультация нефролога оправдана во

всех случаях впервые выявленной протеинурии у больных с любым типом СД, поскольку не все случаи протеинурии у пациентов с СД связаны с ДН. Возможные признаки недиабетического поражения почек (показания к биопсии почки и морфологической диагностике): развитие протеинурии <5 лет от начала СД, быстрое развитие протеинурии, значительная протеинурия (А4) без снижения СКФ <60 мл/мин, быстро прогрессирующее снижение функции почек, отсутствие ретинопатии (при СДТ1), гематурия, снижение СКФ в отсутствие протеинурии.

Рекомендация 2.2. В диагностике ранних стадий ДН, включая скрининг, ключевое значение имеет определение мочевого экскреции альбумина, которая отражает формирование типичных морфологических изменений в почках (NG).

Рекомендация 2.2.1. Исследование альбуминурии следует выполнять ежегодно у больных с установленным диагнозом СД тип 1 более 5 лет назад и у всех пациентов с СД тип 2, начиная от момента установления диагноза (NG).

Комментарий

Эволюция ДН заключается в постепенном (многолетнем) развитии и прогрессировании типичных морфологических изменений почек, основными клиническими маркерами которых являются альбуминурия (АУ) и СКФ. Современная индексация АУ представлена в табл.3.

Характерное течение ДН у больных с СДТ1

Таблица 3

Индексация альбуминурии в соответствии с Национальными рекомендациями «Хроническая болезнь почек: основные принципы профилактики, диагностики и скрининга, подходы к лечению»

Индекс альбуминурии	A0	A1	A2	A3	A4
Краткая характеристика (аббревиатура)	Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
Диапазон (мг/сут или мг/г креатинина мочи)	<10	10–29	30–299	300–1999*	≥2000**
Скрининг и мониторинг	Оценка экскреции альбумина с мочой		Оценка экскреции белка с мочой		

* Соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г; ** соответствует суточной протеинурии ≥3,5 г.

Таблица 4

Основные стадии эволюции ДН

Стадии	Морфология	АУ*	Протеинурия**	СКФ	Средние сроки развития от начала СД
Стадия I (субклинические структурные изменения, преклиническая)	Объем МезМ (→ или ↑) толщина ГБМ (↑) объем клубочка (→), гломерулосклероз (→)	<10–29	Нет	↑или→	2–5 лет
Стадия II (альбуминурия и начальное снижение функции почек)	Объем МезМ (↑–↑↑) толщина ГБМ (↑–↑↑), объем клубочка (↑), гломерулосклероз (→ или ↑)	30–299	Нет	→или↓	6–13 лет
Стадия III (альбуминурия и прогрессирующее снижение функции почек)	Объем МезМ (↑↑) толщина ГБМ (↑↑), объем клубочка (↑↑↑), гломерулосклероз (↑↑)	300>	Да	↓↓	10–20 лет

* мг/сут; ** в рутинных анализах мочи; АУ – альбуминурия; ↑ – увеличение; → – отсутствует или нет изменений; ↓ – снижение.

заключается в постепенном нарастании АУ и снижении СКФ на фоне прогрессирования морфологических изменений (табл. 4). С возникновением морфологических изменений почечной ткани, соответствующих стадии II, совпадает развитие АГ. Между прогрессированием сосудистых изменений (включая ретинопатию) и ДН также имеется отчетливый параллелизм.

Клинико-морфологические проявления поражения почек при СДТ2 более гетерогенны. Это обусловлено влиянием на почки и гипергликемии *per se*, и системных сосудистых процессов – артериальной гипертензии, атеросклероза, дисфункции эндотелия, возрастных изменений, которые у половины больных предшествуют выявлению СД. При СДТ2 повышение АД, АУ и даже протеинурию часто обнаруживают в дебюте болезни (40–50%; 15–40%; 7–10%). Только у части пациентов с СДТ2 (30–40%) имеют место типичные проявления ДН; в значительной доле случаев СДТ2 обнаруживают фибропластические изменения на фоне поражения внутрипочечных сосудов без типичного для ДН поражения клубочков; у ряда больных можно обнаружить сочетание повреждений, вызванных поражением сосудов и диабетом. У 30–50% больных с СДТ2 наблюдается снижение СКФ < 60 мл/мин в отсутствие существенной протеинурии (АУ А0–А2), что в большей степени может быть клиническим отражением сосудистого нефросклероза, чем ДН.

При обоих типах СД развитие стойкой протеинурии связано с ухудшением АГ и резким ускорением темпов прогрессирования ДН до ТПН [Matsumae T. et al., 1999].

Клинико-морфологические корреляции. В целом, рост АУ и снижение СКФ являются клиническими эквивалентами прогрессирования морфологических изменений в почках при ДН. Начальное повышение АУ 10–29 мг/сут связано с утолщением ГБМ. Больные с АУ 30–299 мг/сут, как правило, имеют достаточно отчетливые изменения, в виде утолщения ГБМ и увеличения МезМ. Вместе с тем, АУ < 10 мг/сут не гарантирует отсутствия ДН – такие пациенты, наряду с нормальной морфологической картиной, могут иметь и изменения, практически не отличимые от таковых при АУ А1–А2. При АУ 10–299 мг/сут диапазон изменений почечной ткани также может быть достаточно широк, особенно при СДТ2 – от практически полного отсутствия светооптических изменений до выраженных и соответствующих таковым в протеинурической стадии болезни. Стойкой протеинурии (АУ А3–А4) соответствуют выраженные изменения почек, типичные для развернутой ДН, однако степень выра-

женности гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза – основных предикторов отдаленного прогноза – может существенно различаться. Снижение СКФ коррелирует с фракционным объемом МезМ, степенью склеротических изменений клубочка и интерстиция, атрофией канальцев и сосудистыми изменениями, являясь другим важным показателем, характеризующим течение и прогноз почечной патологии.

Рекомендация 2.3. Оценку долгосрочного прогноза ДН следует, в первую очередь, основывать на качестве метаболического контроля диабета, уровне альбуминурии/протеинурии и АД (1А).

Комментарий

Факторы, связанные с риском развития и прогрессирования ДН. Общие факторы риска, ускоряющие на развитие и прогрессирование любой стадии ДН (см. табл. 3) включают: недостаточный контроль гипергликемии, ранее начало СДТ1, АГ, дислиппротеидемию, табакокурение, мужской пол, наследственную предрасположенность [Шестакова М.В. и др., 2006].

Стадия I. В развитии преклинической стадии ДН играют роль два основных фактора – *качество метаболического контроля и наследственная предрасположенность*. Гипергликемия может оказывать влияние на почечную ткань через целый ряд механизмов – усиление метаболизма глюкозы по сорбитоловому пути, нарушение миоинозитолового пути и транспорта, повышение синтеза и накопление диацилглицерола, увеличение содержания в циркуляции и тканях продуктов неферментного гликирования белков и липопротеидов. Гипергликемия также приводит к развитию клубочковой гиперfiltrации – важному фактору патогенеза ДН. Клинический аспект генетической детерминации заключается в существенном увеличении риска развития ДН при наличии у родителей пациента с СД артериальной гипертензии и/или серьезных сосудистых инцидентов. Есть данные об увеличении рисков развития и прогрессирования ДН у лиц с DD-генотипом ангиотензинконвертазы [Rudberg S. et al., 2000; Solini A. et al., 2002; Горашко Н.М. и соавт., 2002].

Стадия II. Уровень АУ 10–29 мг/сут (А1) является предиктором дальнейшего прогрессирования альбуминурии до стадии альбуминурии (А2) при обоих типах СД [Forsblom C.M. et al., 1998; Murussi M. et al., 2002; The Microalbuminuria Collaborative Study Group, 1999; Gall M.A. et al., 1997], а также увеличения сердечно-сосудистых рисков [Yusuf S. et al., 2000; Gerstein H. et al., 2001]. *Начальное по-*

вышение АД практически всегда ассоциируется с развитием стадии альбуминурии у больных с СДГ1, но не имеет такого прогностического значения при СД типа 2, так как является повышенным у 30–60% больных уже в дебюте болезни.

Стадия III. Повышение и систолического, и диастолического АД заметно ускоряет, а агрессивная антигипертензивная терапия в значительной степени замедляет прогрессирование ДН от стадии II до стадии III. Основным предиктором развития стадии III ДН (стойкой протеинурии) является персистирующая АУ 30–299 мг/сут. Если уровень АУ достиг 30–299 мг/сут в течение 10 лет после дебюта СДГ1, то риск развития стойкой протеинурии составляет 83–88%; если высокий уровень АУ появился позже, то шансы развития стадии III снижаются до 20–50%. В среднем, при обоих типах СД ежегодно 6–8% больных переходят из стадии II в стадию III (Wirta O.R. et al., 1996; Deferrari G. et al., 1998). Помимо повышенного «почечного» риска АУ 30–299 мг/сут при СД связана с резким увеличением сердечно-сосудистой смертности этих пациентов [Garg J.P., Bakris G.L., 2002; Klausen K. et al. 2004].

Больные, у которых развилась стойкая протеинурия (АУ \geq 300 мг/сут), являются группой высокого риска развития ТПН в течение ближайших нескольких лет [Gall M.A. et al. 1997; Ravid M. et al., 1996]. Основными факторами риска в этой стадии являются уровень суточной протеинурии, АД и гликемии, а при СД 2 типа еще ожирение.

Рекомендация 2.4. *Оценку наличия и тяжести поражение почек при СД следует проводить в соответствии с универсальной классификацией хронической болезни почек на основе определения СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии, которые также целесообразно использовать для мониторинга течения заболевания (NG).*

Комментарий

В соответствии с рекомендациями KDOQI (2002), ADA (2005) и Национальными рекомендациями по ХБП (2012) поражение почек при СД, в целом, и ДН, в частности, следует подразделять в соответствии с универсальной классификацией хронической болезни почек (ХБП). Данная классификация предполагает определение стадии любого хронического повреждения почек по уровню СКФ с индексацией по уровню АУ.

Альбуминурия/протеинурия. Диагностика ранних стадий ДН и наблюдение за их течением может базироваться в рутинной практике только на определении АУ. Для скрининга допустимо использование полуколичественных методов (тест-полоски на

альбумин мочи), но положительный тест требует количественного подтверждения с определением *суточной* АУ или отношения альбумин/креатинин мочи в утренней порции мочи [Eknoyan G. et al, 2003; American Diabetes Association, 2004] (см. табл. 3). Исследование альбумина в разовой порции мочи менее надежно. Контроль АУ надо проводить у всех больных 1 раз в год, начиная с 4-го года от момента выявления СДГ1 и вне зависимости от длительности болезни при СДГ2. Выявление АУ \geq 30 мг/сут требует подтверждения *ad min* в 2 из 3 последовательных тестов. Подтверждение АУ \geq 30 мг/сут с высокой вероятностью говорит о развитии II стадии ДН, является показанием для терапии и требует контроля \geq 2 раз в год.

Оценка уровня протеинурии по общему анализу мочи не пригодна ни для диагностики ранних стадий ДН, ни для контроля за течением ДН и эффективностью лечения из-за неудовлетворительной чувствительности и воспроизводимости метода. При стойкой протеинурии (АУ >300 мг) для контроля ДН следует использовать суточную потерю белка (СПБ) или отношение белок мочи/креатинин мочи в разовой ее порции ежеквартально [Eknoyan G. et al, 2003; American Diabetes Association, 2004]. Выполнению плановых тестов на альбуминурию/протеинурию должен предшествовать рутинный анализ мочи, поскольку инфекции мочевыводящих путей, гематурия, наряду с острыми фебрильными состояниями, тяжелой физической нагрузкой, кратковременной выраженной гипергликемией могут исказить их результаты [Mogensen C.E. et al., 1995].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При проведении амбулаторного скрининга и мониторинга достаточно использовать значения СКФ по расчетным формулам (рСКФ), основанным на определении концентрации креатинина сыворотки (P_{cr}), пола, возраста и расы больного. Международные и национальные рекомендации сводятся к тому, что определение P_{cr} не может заменить оценку СКФ и должно сопровождаться соответствующим расчетом СКФ. СКФ необходимо контролировать не менее 1 раза в год у пациентов с I–II стадиями ДН; не менее двух раз в год у пациентов со стойкой протеинурией. При снижении СКФ <60 мл/мин ее контроль надо проводить не реже, чем раз в 3 мес для оценки темпов прогрессирования и решения вопроса о начале подготовки к диализу.

Контроль АД. Измерения АД должны проводиться так часто, как это необходимо для его адекватной коррекции. Целесообразно использовать самоконтроль, а в сомнительных случаях проводить суточное мониторирование АД. Поскольку АД у

больных с СДТ1 практически всегда ассоциируется с развитием ДН, то этот симптом является указанием для внепланового контроля уровня альбуминурии. Регулярный контроль АД критичен в случае уже определенной ДН, так как является важным фактором риска и показателем эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Методы визуализации почек. Симметричное увеличение размеров и объема почек при сонографии характерно для ДН и также связано с более быстрым прогрессированием болезни [Крюкова Н.Ю., Добронравов В.А., 2003]. Визуализацию почек с применением рентгеноконтрастных препаратов следует выполнять по строгим показаниям из-за риска развития острого повреждения органа.

РАЗДЕЛ 3. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДН

Рекомендация 3.1. Стратегический план лечебных мероприятий определяется стадией ХБП (NG).

Рекомендация 3.2. Профилактика и лечение ДН должно быть основано на своевременной оценке и коррекции основных факторов риска развития ДН – гипергликемии и артериальной гипертензии (1А).

Рекомендация 3.2.1. У больных с ДН следует рассматривать целевой уровень HbA1C 6,5–7,0% с поправкой на индивидуальные особенности пациента (2В).

Рекомендация 3.3. Основной целью терапии развившейся ДН является предупреждение развития ТПН и снижение сердечно-сосудистых рисков (NG).

Рекомендация 3.4. Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН; наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе (2С).

Рекомендация 3.5. Консультацию нефролога для уточнения тактики ведения больного с ДН следует назначить в случаях развития протеинурии, снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин, недостаточного контроля гипертензии (NG).

Комментарий

Общими принципами превентивной нефрологии являются как можно более раннее обнаружение почечных осложнений СД и связанных с ними состояний, поскольку эффективность терапевтических интервенций тем выше, чем раньше назначено лечение. В этом смысле точку зрения о необходи-

мости консультации нефролога в случае развития явной почечной дисфункции (ХБП IV–V стадии) следует признать устаревшей. Практический опыт показывает, что совместное ведение больного с ДН диабетологом и нефрологом, начиная с ранних стадий заболевания, является наиболее эффективным в отношении максимального замедления темпов прогрессирования болезни и отдаления сроков развития ТПН.

Повышение АУ, стойкая протеинурия, а также снижение СКФ являются мощными факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у больных с СД, поэтому параллельное решение вопросов кардиопротекции должно входить в объем лечебно-диагностических мероприятий, наряду с профилактикой и терапией почечного процесса.

Изменения стиля жизни.

Рекомендация 3.6. Пациентам с ДН следует рекомендовать терапевтические изменения стиля жизни, касающиеся ограничения потребления хлорида натрия и белка с пищей, отказ от курения и коррекцию массы тела.

Комментарий

Изменения в диете должны касаться двух позиций – ограничения потребления NaCl и белка. Для СД характерны почечная ретенция и увеличение пула обмениваемого натрия, что является причиной АГ и снижения эффективности ряда антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, БКК). Суточное потребление NaCl следует сократить до 3–5 г/сут. Ограничение потребления белка до 0,8 г/кг/сут может несколько замедлять прогрессирование ДН [Pedrini M.T. et al., 1996; Andersen S. et al., 2000]. Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Имеет значение и ограничение в диете животных при увеличении содержания полиненасыщенных жиров [Gross J.L. et al., 2002; Ros E. et al., 2004]. Калорийность пищи должна составлять около 30–35 ккал/кг/сут.

Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определено показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием [Orth S.R., 2002].

Снижение массы тела необходимо при ИМТ > 27 кг/м².

Контроль гликемии.

Рекомендация 3.7. В любой стадии ДН необходимо стремление к снижению гликированного гемоглобина до индивидуального целевого уровня (6,5–7,0%); при планировании метабо-

лического контроля следует учитывать уровень СКФ (1А).

Комментарий

В любой стадии ДН необходимо добиваться индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (6,5–7,0%), что позволяет снижать риск развития и прогрессирования ДН при обоих типах СД [Reichard P. et al., 1993; The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; EDIC, 2003; ADVANCE, 2008]. Уровень СКФ накладывает существенные ограничения в выборе перорального сахароснижающего препарата у пациентов с СД 2-го типа: при СКФ < 60 мл/мин не следует использовать метформин, глибенкламид; при СКФ < 30 мл/мин требуется коррекция дозы большинства препаратов, в том числе инсулина.

Контроль артериальной гипертензии

Рекомендация 3.8. У больных с ДН контроль АД является принципом базовой терапии; целевые уровни АД у больных с ДН составляют: систолическое < 140 мм рт. ст. и диастолическое < 80 мм рт. ст. (2В).

Рекомендация 3.8.1. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД < 120 мм рт. ст. и диастолического АД < 70 мм рт. ст. следует избегать (2В).

Рекомендация 3.8.2. Более низкие значения систолического АД (< 130 мм рт. ст.) могут рассматриваться у отдельных пациентов с ДН, у которых польза от ренопротективного эффекта перевешивает потенциальные риски (более молодые с высокой протеинурией/альбинурией) (2С).

Рекомендация 3.9. Препаратами выбора при лечении АД с любой стадией ДН являются средства, блокирующие РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – у больных с СД 1-го типа и блокаторы рецептора ангиотензина БРА – у больных СД 2-го типа (1).

Рекомендация 3.9.1. При непереносимости ИАПФ и БРА взаимозаменяемы (NG).

Рекомендация 3.10. Второй линией являются салуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК), ингибиторы ренина; в качестве последних ступеней терапии АД следует рассматривать бета-блокаторы, альфа-блокаторы (урапидил) и препараты центрального действия (NG).

Рекомендация 3.11. Не следует использовать дигидропиридиновые БМК в качестве монотера-

пии, их применение ограничивается необходимостью дополнительного контроля гипертензии на фоне ИАПФ или БРА (2В).

Рекомендация 3.12. Применение ИАПФ/БРА следует сопровождать мониторингом уровня калия сыворотки крови и контролем гиперкалиемии (2С).

Комментарий

Лечение АД является одним из главных принципов профилактики и лечения ДН, что приводит к снижению заболеваемости и темпов прогрессирования уже развившейся ДН [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; ADVANCE, 2008]. Предлагаемые целевые уровни АД у больных с ДН ранее составляли: систолическое < 130 мм рт. ст. и диастолическое < 80 мм рт. ст. Вместе с тем, до настоящего времени не представлено доказательств того, что положительные эффекты такого агрессивного снижения АД, включая ренопротективный эффект, перевешивают потенциальные риски. Поэтому в настоящее время мнения экспертов сводятся к тому, что целевой уровень систолического АД должен находиться в пределах 130–139 мм рт. ст. У части больных (особенно более молодого возраста) возможно рассматривать снижение систолического АД до уровня менее 130 мм рт. ст. как попытки получить более выраженный ренопротективный эффект. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД < 120 мм рт. ст. и диастолического АД < 70 мм рт. ст. следует избегать.

Препаратами выбора при лечении АД у больных с любой стадией ДН являются средства, блокирующие РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина (БРА), поскольку эти лекарства, помимо эффекта в отношении системного АД, обладают целым рядом других ренопротективных свойств (см. ниже). Эффективность этих препаратов в отношении снижения темпов прогрессирования ДН на разных ее стадиях показана в целом ряде проспективных исследований [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Lewis E.J. et al., 1993; Laffel L.M., McGill J.B., Gans D.J., 1995; Bakris G.L. et al., 2000; Lewis E.J. et al., 2001; Brenner B.M. et al., 2001, Parving HH et al., 2001]. Обнадеживающие предварительные данные получены для алискирена (селективного ингибитора ренина). Немаловажным обстоятельством для выбора данных препаратов является и их хорошо известные положительные эффекты в отношении сердечно-сосудистой патологии.

Применение ИАПФ и БРА должно сопрово-

ждаться мониторингом концентрации калия в сыворотке крови, из-за риска гиперкалиемии вследствие подавления продукции альдостерона. Это часто бывает у пациентов с СКФ < 60 мл/мин и требует соответствующих ограничений в диете, а также назначения петлевых диуретиков. Существенное снижение СКФ ($> 30\%$ от исходной) в течение 4 нед от момента начала терапии ИАПФ/БРА требует ревизии ситуации, в первую очередь, в отношении наличия двустороннего стеноза почечных артерий (СПА). СПА целесообразно исключить при сочетании СДТ2 и АГ до назначения ИАПФ/БРА. АГ при ДН часто проявляет резистентность к проводимой терапии, поэтому у многих пациентов необходимо проводить комбинированную терапию. При недостаточной коррекции АД к терапии следует добавить диуретики, поскольку формирование избыточного пула натрия у пациентов с ДН является одним из основных факторов АГ и снижения эффективности ИАПФ/БРА. Тиазидные диуретики/индапамид в низких дозах целесообразно использовать при СКФ > 50 мл/мин, при более низких значениях СКФ показано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид). Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК) нецелесообразно использовать в качестве монотерапии из-за их неблагоприятного влияния на гломерулярную гемодинамику, однако они могут быть использованы в комбинации с ИАПФ/БРА для усиления антигипертензивного эффекта. В качестве последних ступеней терапии АГ используют бета-блокаторы, альфа-блокаторы (урапидил) и препараты центрального действия.

Контроль протеинурии.

Рекомендация 3.13. Снижение альбуминурии/протеинурии следует рассматривать как отдельную цель терапевтических вмешательств; основой фармакотерапии являются средства, блокирующие компоненты РАС, назначение которых также оправдано у больных с нормотензией, с учетом индивидуальной переносимости (2В).

Рекомендация 3.14. При недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РАС, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых, в меньшей степени, дигидропиридиновых БМК (2В).

Комментарий

Выраженность АУ/протеинурии является интегральным показателем тяжести морфологических изменений почек и одним из главных прогностических факторов. Поэтому снижение АУ/протеинурии любой степени выраженности является специальной и весьма важной задачей терапии

ДН. ИАПФ/БРА и алискирен, помимо системного антигипертензивного действия, обладают также рядом локальных ренопротективных эффектов как за счет торможения продукции медиаторов почечного повреждения на уровне клубочков, канальцев и интерстиция, так и за счет снижения внутриклубочковой гипертензии. Клинически эти эффекты проявляются в снижении АУ и замедлении темпов прогрессирования ДН. Назначение ИАПФ/БРА полностью оправдано у больных с нормотензией, так как ренопротективное действие этих препаратов, по крайней мере, отчасти не зависит от изменений системного АД. Вместе с тем, системная АГ в условиях ДН может приносить существенный вклад в формирование гломерулярной гипертензии из-за нарушения ауторегуляции афферентной артериолы. Вследствие этого максимальный ренопротективный эффект терапии ИАПФ/БРА в отношении снижения АУ и темпов снижения СКФ у больных с ДН и АГ следует ожидать в случае достижения целевого уровня АД.

Дозы ИАПФ/БРА для достижения антипротеинурического действия существенно больше тех, которые вызывают снижение АД, поэтому титровать дозу препаратов следует, ориентируясь по уровню АУ/протеинурии, вплоть до максимальной. Нарастивание дозы ИАПФ/БРА, как правило, не приводит к дополнительному снижению АД, коррекцию которого следует осуществлять параллельно с помощью препаратов других групп (см.).

Клинически эффект от назначения ИАПФ следует определять по снижению (ранее повышенного АД) и уменьшению экскреции белка с мочой. Отсутствие подобной динамики не является причиной для отмены препарата данной группы, поскольку даже в этом случае его ренопротективное действие будет частично сохраняться.

Антипротеинурический эффект может быть усилен при комбинации разных классов препаратов. Так, добавление недигидропиридиновых БМК (нБМК – верапамил, дилтиазем) к ИАПФ приводит к дальнейшей регрессии протеинурии на фоне благоприятных изменений почечной гемодинамики [Добронравов В.А., 2003; Bakris G.L., 1998]. Комбинация ИАПФ и БРА также может снижать протеинурию более значительно, чем каждый из этих препаратов в отдельности [Mogensen С.Е., 2000; Jacobsen P., 2003]. С учетом этих данных, целесообразно использовать сочетание ИАПФ/БРА+нБМК или ИАПФ+БРА для попытки получения дополнительного эффекта в отношении протеинурии (АУ А3–А4). Имеются данные об эффективности сочетания алискирена и БРА. Такую

сочетанную терапию необходимо проводить под строгим контролем калия сыворотки крови для избежания гиперкалиемии.

Рекомендация 3.14. У больных с ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (2В).

Коррекция дислипотеидемии может способствовать снижению протеинурии, темпов падения СКФ, уменьшению сосудистых событий [Fried LF et al., 2001; Collins R. et al., 2003]. Целью гиполипидемической терапии при СД является уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией [ESC-EASD Guidelines, 2012; KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD, 2012]. Статины или их комбинация с эзетимибом является лечением выбора, снижая ОХ, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При СКФ <30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозу других статинов необходимо снижать в 2–3 раза. Эффективный контроль протеинурии у больных с ДН сам по себе может способствовать улучшению или стабилизации липидных нарушений [Ravid M. et al., 1995; Добронравов В.А., 2002].

Рекомендация 3.15. У больных с ДН выявление и лечение осложнений прогрессирующей дисфункции почек следует проводить в соответствии с международными и национальными рекомендациями по хронической болезни почек (NG).

Терапия осложнений прогрессирующей дисфункции почек включает диагностику и коррекцию анемии, метаболического ацидоза, нарушений фосфатно-кальциевого метаболизма, дизэлектролитемии.

Подготовка больных к началу ЗПТ включает психологический тренинг, обучение, информацию родственников больных, решение вопросов трудоустройства, формирование сосудистого доступа при СКФ 25 мл/мин, а также вакцинацию против гепатита В.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shestakova M., Mukhin N.I. Dedov V. Titov et al. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. J. Int. Med., 1992; 231 (3): 213- 217
2. Горашко Н.М., Шестакова М.В., Чистяков Д.А. и соавт. Ассоциация полиморфных генов генов-кандидатов с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет 2002; (1): 38-44 [Gorashko N.M., Shestakova M.V., Chistiakov D.A. i soavt. Assotciatciia polimorfny'kh genov genov-kandidatov s diabeticheskoi` nefropatii` u bol'ny'kh saharny'm diabetom 1 tipa. Saharny'` diabet 2002; (1): 38-44]

3. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер. архив 2006; (5): 60-64 [Shestakova M.V., Koshelev L.V., Vagodin V.A., Dedov I.I. Faktory` riska progressirovaniia diabeticheskoi` nefropatii u bol'ny'kh s dlitel'ny'm techeniem saharного diabeta po dannym retrospektivnogo analiza. Ter. Arhiv 2006; (5): 60-64].

4. Трофименко И.И., Добронравов В.А., Быстрова Н.Н. и др. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом. Тер. Архив. 2008; 6: 48-52 [Trofimenko I.I., Dobronravov V.A., By'stpova N.N. et al. Pasppostpanennost' snizheniia skoposti klubochkovoi` fil'tpacii u bol'ny'kh saharny'm diabetom Ter. Arhiv. 2008;6: 48-52]

5. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Eur Heart J. 2007; 28(1):88-136.

6. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease Am J Kidney Dis 2007; 49: S1-S179.

7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60 (5):850-886.

8. American Diabetes Association. Diabetes 2001 Vital Statistics. Alexandria, VA, ADA, 2001 9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27: (Suppl. 1): S15-S35,

10. American Diabetes Association: Hypertension management in adults with diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27 (Suppl. 1):S65-S67,

11. Bakris GL, Williams M, Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kid Dis 2000; 36:646-661,

12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345:861-869,

13. DeFronzo RA: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diabetes Rev 1995; 3:510-564

14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 329:977-986,

15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Eng J Med 2001; 345:851-860,

16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, and Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329:1456-1462,

17. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. Lancet 1995; 346:1080-1084,

18. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I. et al. 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. BMJ 2000; 1440-1444,

19. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:870-878,

20. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). BMJ 1998; 317:713-720,

21. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-853,

22. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular compli-

- cations in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-713.
23. Osterby R. Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. *Diabetologia*. 1992; Sep;35(9):803-812
24. Osterby R, Nyberg G, Karlberg I, Svalander C. Glomerular volume in kidneys transplanted into diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med*. 1992; Mar;9(2):144-149.
25. Mauer SM, Bilous RW, Ellis E. et al. Some lessons from the studies of renal biopsies in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet Complications*. 1988;2(4):197-202.
26. Matsumae T, Jimi S, Uesugi N. et al. Clinical and morphometrical interrelationships in patients with overt nephropathy induced by non-insulin-dependent diabetes mellitus. A light- and electron-microscopy study. *Nephron*. 1999;81(1):41-48.
27. Solini A, Dalla Vestra M, Saller A. et al. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):251-255.
28. Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT. et al. Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(3):449-456.
29. Wirta O, Pasternack A, Laippala P, Turjanmaa V. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Nephrol*. 1996;45(1):10-17.
30. Deferrari G, Repetto M, Calvi C. et al. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 8:11-15.
31. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002;7(1):35-43.
32. Klausen KP, Parving HH, Scharling H, Jensen JS. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med*. 2007;262(4):470-478.
33. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):33-37.
34. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-35.
35. Gall MA. Albuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prevalence, causes, and consequences. *Dan Med Bull*. 1997 Nov;44(5):465-485. Review. PubMed PMID: 9408734.
36. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ*. 1997;314(7083):783-788.
37. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996;156(3):286-289.
38. Eknayan G, Hostetter T, Bakris GL. et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):617-622.
39. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*. 1995;346(8982):1080-1084.
40. Pedrini MT, Levey AS, Lau J. et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):627-632.
41. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC. et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2002;25(4):645-651.
42. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1307-1316.
43. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY. et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653.
44. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 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;290(16):2159-2167.
45. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(11):1453-1458.
46. Anderson EJ, Richardson M, Castle G. et al. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc*. 1993;93(7):768-772.
47. Watkins P. The UKPDS. A model for gathering the evidence for the management of chronic diseases. *UK Prospective Diabetes Study Group. J R Coll Physicians Lond*. 1998;32(6):510-511.
48. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: *Lancet* 1998;352(9139):1558.
49. Intensive blood-glucose control with sulphonyl urea's or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999;354(9178):602.
50. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ*. 1998;317(7160):720-726.
51. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ*. 1998;317(7160):713-720.
52. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. Erratum in: *BMJ* 1999;318(7175):29.
53. Manley S. Haemoglobin A1c – a marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(9):1182-1190.
54. Vandenhoute V. Palliative care and type II diabetes: A need for new guidelines? *Am J Hosp Palliat Care*. 2010;27(7):444-445.
55. Schwartz V. [Critical notes on the results of studies (ACCORD, ADVANCE, VADT) of the efficiency of intensive therapy of type 2 diabetes mellitus]. *Klin Med (Mosk)*. 2011;89(3):18-20. Review. Russian.
56. Chalmers J, Joshi R, Kengne AP, MacMahon S. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. *J Hypertens Suppl*. 2008;26(2):S11-15.
57. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
58. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect

of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993 Nov 11;329(20):1456-1462. Erratum in: N Engl J Med 1993;330(2):152.

59. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med. 1995;99(5):497-504.

60. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861-869.

61. Mogensen CE. Diabetic nephropathy: evidence for renoprotection and practice. Heart. 2000;84 Suppl 1:i26-28

62. Mogensen CE. ACE inhibitors and antihypertensive treatment in diabetes: focus on microalbuminuria and macrovascular disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000;1(3):234-239.

63. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I. et al. 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. BMJ. 2000;321(7274):1440-1444.

64. Fried LF, Forrest KY, Ellis D. et al. Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. J Diabetes Complications. 2001;15(3):113-119.

65. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Kidney Int. 2001;59(1):260-269.

66. Collins R, Armitage J, Parish S. et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection

Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2005-2016.

67. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type I diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Diabet Med. 1999;16(11):918-925.

68. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K. et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ. 1997;314(7083):783-788.

69. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B. et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286(4):421-426.

70. Reichard P., Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(5):304-349.

71. Bakris GL et al. The role of combination antihypertensive therapy and the progression of renal disease hypertension: looking toward the next millennium. Am J Hypertens. 1998;11(10):158S-162S.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 26.05.2014 г.

Принята в печать: 02.12.2014 г.