

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

УДК 616.379-008.64

АМРИТДИНОВА МЕХРИБОН

**ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.02- Эндокринология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

Научный руководитель:

PhD. Негматова. Г. Ш.

Самарканд 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
I ГЛАВА. ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Характеристика материалов исследования	
2.2. Методы исследования	
2.3. Статистическая обработка полученных данных	
III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	41
3.1. Результаты инсулинотерапии проведенная с целью профилактики диабетической нефропатии	
3.2. Оптимизация применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с целью профилактики прогрессирования диабетической нефропатии	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
ВЫВОДЫ	67
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	68
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	69

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДН	- диабетическая нефропатия
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
МА	- микроальбуминурия
СД	- сахарный диабет
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
HbA1c	- гликированный гемоглобин
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
ФПР	- функциональный почечный резерв

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации.

В течение последних десятилетий в ряде экономически развитых стран диабетическая нефропатия (ДН) вышла на первое место по потребности в заместительных видах терапии почечной недостаточности (гемодиализ или трансплантация почки), вытеснив на второе — третье места первично-почечные заболевания любой этиологии. Данная тревожная тенденция побуждает исследователей продолжить изучение одного из наиболее неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД) — нефропатии.

Диабетическая нефропатия (ДН) является основным заболеванием сахарного диабета (СД), которое заканчивается хронической почечной недостаточностью (Schrijvers et al., 2004; Sulaiman, 2019). Люди с СД в десять раз более склонны к терминальной стадии почечной недостаточности. Международная диабетическая федерация (IDF) сообщает, что у 40% людей с диабетом может развиваться почечная недостаточность последней стадии. Кроме того, диабет и артериальная гипертензия в сочетании или по отдельности приводят примерно к 80% терминальной стадии почечной недостаточности (Hill et al., 2016).

Микроальбуминурия является ранним признаком выявления ДН. Примерно у 20% пациентов развивается нефропатия из-за микроальбуминурии в течение десяти лет, и почти у 20% пациентов развивается терминальная стадия почечной недостаточности. С одной стороны, около 20% пациентов с СД1 страдают от терминальной стадии почечной недостаточности всего за десять лет, а 75% пациентов менее чем за два десятилетия, поскольку на сегодняшний день нет доступного лечения. С другой стороны, у пациентов с СД2 обнаруживаются признаки микроальбуминурии и нефропатии в течение короткого периода после постановки диагноза СД (Shahbazian and Rezaii, 2013; Pugliese et al., 2020).

Ранний симптом ДН включает высокую экскрецию альбумина с мочой, гломерулярную и почечную гипертрофию, гиперфльтрацию и мезангиальное расширение с агрегацией белков ВКМ, таких как фибронектин, ламинин и коллаген (Schrijvers et al., 2004). Для лечения ДН необходимы последние разработки в области диагностики и терапии, такие как изучение инновационных молекул, терапия стволовыми клетками и генная терапия (Rota et al., 2019). Однако сопутствующее медикаментозное лечение, такое как препараты от гипертонии, дислипидемии и др., усложняет понимание ДН и еще более усложняет профилактические и лечебные мероприятия. Цель обзора — обобщить информацию о факторах риска ДН, распространенности, диагностике и терапевтических стратегиях ДН из существующей литературы.

Роль метаболических нарушений, главным образом гипергликемии, в патогенезе ДН убедительно доказана по данным Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT, 2004). Концепция «без диабета не существует диабетических осложнений» является базисной в понимании природы осложнений диабета, в т.ч. нефропатии. Однако в ряде исследований показано, что по мере развития ДН прямая зависимость прогрессирования нефропатии от уровня компенсации углеводного обмена теряется. Создается впечатление, что патологический процесс в почках приобретает самостоятельное значение (Валеева Ф.В., 2005).

В исследованиях показано, что уже на начальных этапах развития СД почка, как один из основных эффекторных органов систем регуляции (Lang F., 2008), реагирует на резко измененные метаболические параметры, прежде всего гипергликемию и связанную с ней гиперосмию. Малоизученными являются механизмы, определяющие изменение деятельности почек в ответ на сдвиги концентрации глюкозы и осмоляльности сыворотки крови. Неизвестно, как в условиях вариабельности гликемии осуществляется поддержание стабильности концентрации в сыворотке крови отдельных ионов и осмоляльности. Значение исследования данных механизмов является наиболее актуальным для детей и подростков с СД 2 типа. Выявление

компенсаторных возможностей почек в детском возрасте при манифестации заболевания и по мере прогрессирования СД определяют их существенную значимость в прогнозировании ДН.

Изложенное выше позволяет считать, что изучение клинко-патогенетических особенностей ДН, разработка новых подходов к ранней диагностике и профилактике данного осложнения у детей и подростков с СД 2 типа является актуальным в решении задачи по предотвращению ранней инвалидизации пациентов, связанной с прогрессированием ДН, развитием хронической почечной недостаточности.

Соответствие исследований с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с Приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан – «Медицина и фармакология» ГНТП-10: «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболевания человека».

Степень изученности проблемы. Показано, что в системе ранней диагностики диабетической нефропатии у детей и подростков следует учитывать возраст возможного развития данного осложнения (старше 11 лет), особенность соматотипа, тендерные различия. Длительность диабета, повышение системного артериального давления, развитие диабетической ретинопатии не относятся к числу факторов риска развития диабетической нефропатии в детском возрасте. Выявлено, что наиболее характерными метаболическими нарушениями у пациентов с диабетической нефропатией при СД 2 типа в детском возрасте являются высокая степень хронической гипергликемии на ранних сроках основного заболевания. Разработан новый метод оценки компенсаторной работы почек по поддержанию ионного и осмотического гомеостаза, основанный на количественной оценке реабсорбции свободной от натрия воды. Установлено прогностическое значение транзиторной микроальбуминурии в развитии ДН. Определен новый

подход к оценке концентрационной функции почек при СД 2 типа и профилактике нефропатий у больных сахарным диабетом.

Все вышеизложенное определяет необходимость и актуальность данного научного исследования.

Цель исследования:

Изучить особенности профилактики нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования:

1. Исследовать нефропатию у больных диабетом 2 типа 1- и 2 стадии;
2. Установить особенности развития зависимости от длительности заболевания;
3. Разработать алгоритм ранней диагностики.

Объект исследования:

В настоящей работе представлены результаты обследования 98 больных инсулинонезависимым сахарным диабетом, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в отделении диабета Эндокринологического Центра в период с 2020 по 2023 годы. Среди обследованных больных было 53 мужчин и 45 женщин в возрасте от 35 лет до 68 года, с длительностью заболевания от 1 года до 32 лет. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольцев (38 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 42 до 70 лет, у которых в процессе обследования были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по сахарному диабету.

Предмет исследования: Клиническо-эпидемиологические данные и результаты объективного обследования каждого пациента.

Методы исследования:

Больные будут обследованы по программе:

1. Общий анализ крови;
2. Общий анализ мочи;

3. Биохимия крови:

- Мочевая кислота;
- Мочевина;
- Тимоловая проба;
- С-реактивный белок;
- Гликолизированный гемоглобин;
- Глюкозотолерантный тест.

4. Биохимия мочи:

- Глюкоза в моче;
- Мочевая кислота в моче.

5. Коагулограмма;

6. УЗИ почек, печени.

Дизайн исследования: ретроспективное, проспективное, клиническое и лабораторное исследования.

Научная новизна исследования:

Новизна работы заключается в том, что нами были установлены особенности течения сахарного диабета II типа с целью оптимизации профилактики и дальнейшего изучения развития нефропатии.

Практические результаты исследования:

Для практического здравоохранения предложен алгоритм профилактики нефропатии у больных сахарным диабетом II типа.

Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических подходов и методов, с использованием достаточного количества больных сахарным диабетом II типа, а также клиническими, лабораторными, биохимическими, иммунологическими, статистическими методами исследования, а полученные результаты основываются на сопоставлении с данными многих исследований.

Личный вклад магистра. Сбор материалов для научного исследования магистром. Анализ и обобщение полученных результатов.

Структура и объем работы:

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

Диссертационная работа изложена на ____ страницах компьютерного набора, иллюстрирована ____ рисунками, ____ таблицей. Библиография включает ____ источников, из которых ____ отечественных и ____ зарубежных авторов.

I ГЛАВА. ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Диабетическая нефропатия (ДН) или диабетическая болезнь почек относится к ухудшению функции почек, наблюдаемому у пациентов с хроническим сахарным диабетом 1 и 2 типа. Известно, что прогрессирование заболевания происходит в несколько стадий и связано с контролем гликемии и артериального давления. Однако, несмотря на агрессивный контроль уровня сахара в крови, распространенность хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с диабетом за последние два десятилетия не снизилась; что привело к выявлению дополнительных факторов в его прогрессировании. Нутритивный статус пациентов является важным и поддающимся изменению фактором, который может влиять на процессы и исход ХБП. Это напрямую связано с традиционным диетическим выбором, который пациенты делают из-за плохой осведомленности о питании. Диетическое ведение пациентов с ДН является сложной задачей, поскольку двойной фактор диетической перегрузки, влияющий на функцию почек, должен быть сбалансирован с недоеданием. Обучение пациентов, по-видимому, является ключом к тому, чтобы избежать чрезмерного употребления продуктов, богатых углеводами и белками, при этом отдавая предпочтение включению в свой рацион основных жиров.

В 2015 году Международная диабетическая федерация оценила распространенность диабета в возрасте от 20 до 79 лет в 8,8%, поражая население примерно в 440 миллионов человек [1]. По прогнозам, к 2035 году это число вырастет до более чем 550 миллионов человек [2]. Одной из наиболее важных клинических особенностей диабета является его связь с хроническими тканевыми осложнениями. Кратковременное нарастание гипергликемии не приводит к серьезным клиническим осложнениям. Продолжительность и тяжесть гипергликемии являются основным причинным фактором в инициировании повреждения органов. Ранние

морфологические признаки повреждения почек включают нефромегалию и модифицированную доплерографию, но степень повреждения лучше всего определяется по протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. Средняя частота диабетической нефропатии высока (3% в год) в течение первых 10–20 лет после начала диабета [4]. Обычно для поражения мелких кровеносных сосудов в таких органах, как почки, глаза и нервы, требуется 15 лет. Подсчитано, что более чем у 20 и до 40% пациентов с диабетом разовьется хроническая болезнь почек (ХБП) [5, 6], в зависимости от популяции, при этом у значительного числа пациентов развивается терминальная стадия болезни почек (ТХБП), требующая замены почки. методы лечения, такие как трансплантация почки. Между прочим, диабет без клинических признаков поражения почек в течение первых 20-25 лет значительно реже (1% в год) вызывает серьезные почечные осложнения в более позднем возрасте [4].

Стадирование диабетической нефропатии

До недавнего времени диабетическая нефропатия определялась по протеинурии ≥ 300 мг/сутки у больных сахарным диабетом [7]. Хотя альбумин мочи считается ранним маркером ДН, значительное повреждение клубочков уже произошло, когда альбумин появляется в моче. Поэтому необходимы новые мочевые биомаркеры для выявления пациентов с риском развития повреждения почек. Протеомное исследование состояния, которое в совокупности называется неальбуминовой протеинурией (NAP), выявило несколько предполагаемых ранних биомаркеров, таких как микроглобулин α -1, микроглобулин β -1, нефрин, цистатин С и т. д. [8]. Хотя эти маркеры могут служить чувствительными ранними индикаторами повреждения канальцев, в настоящее время они не откалиброваны и не доступны повсеместно [9]. Кроме того, преципитация белков утренней мочи и последующее разрешение с помощью 2D-электрофореза также идентифицировали еще один предполагаемый биомаркер мочи кининоген-1. Этот белок, участвующий в калликреин-кининовой системе, также ожидает проверки в более крупных когортах [10].

Несколько недавних исследований позволили провести более надежную и всестороннюю стратификацию ДН. В 2010 году Tervaert et al. сообщили о новой патологической классификации поражений почек с вовлечением канальцев, интерстиция и/или сосудов, как показано в таблице 1 [11]. При наличии персистирующей патологической экскреции альбумина в моче (см. ниже), необходимо определять уровень креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом СКФ по формуле Кокрофта-Голта и классифицировать как ХБП с определением стадии, соответственно уровню СКФ.

Формула Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст (лет)}) \times \text{вес (кг)} \times \text{Коэф.}}{\text{креатинин (мкмоль/л)}}$$

(для муж. - 1,23, для жен. - 1,05)

Такая классификация была необходима, так как у значительного процента больных сахарным диабетом и нарушением почечной фильтрации не наблюдается повышенной экскреции белка. Кроме того, у многих пациентов с СД 1 типа наблюдается протеинурия без сопутствующих изменений СКФ. Поскольку исследования сахарного диабета часто являются обсервационными и в них отсутствуют данные биопсии, подтверждающие участие поражений, диабетическая нефропатия в настоящее время классифицируется как диабетическая болезнь почек (ДБП). Интересно, что эти классические стадии СД 1-го типа (СД1) могут отсутствовать у больных СД 2-го типа (СД2), так как у последних часто диагностируют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, протеинурия и почечная недостаточность [11, 12]. Поэтому был предложен новый термин диабетическая хроническая болезнь почек (ДХБП) вместо диабетической нефропатии для объяснения степени поражения почек. Кроме того, у этих пациентов с СД 2 типа рекомендуется проводить скрининг при постановке диагноза и впоследствии ежегодно. Совсем недавно Гейт и соавт. [13] предложили пять стадий диабетической нефропатии после всестороннего обзора литературы, как показано в таблице.

Факторы риска диабетической нефропатии

Многие эпидемиологические исследования показывают, что этническая принадлежность, семейный анамнез, гестационный диабет, повышенное кровяное давление, дислипидемия, ожирение и резистентность к инсулину являются основными факторами риска диабетической нефропатии [14]. Другие предполагаемые факторы риска включают повышенный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), повышенное систолическое давление, протеинурию и курение [15].

Идти к:

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска: последние достижения

Хотя нефропатия является самым сильным предиктором смертности у пациентов с диабетом, ее развитие связано с важными индивидуальными вариациями. Полногеномные исследования транскриптома [16] и высокопроизводительные технологии [17] указывают на активацию воспалительных сигнальных путей и окислительного стресса, подчеркивая роль генетических факторов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, некодирующие РНК и модификации гистонов, также могут играть ключевую роль в патогенезе диабетической нефропатии. Соответственно, полиморфизм промоторов генов цитокинов TNF-альфа, IL-6 и IL-1 бета и модуляция экспрессии были связаны с предрасположенностью к ДН у субъектов.

Нарушение регуляции локальной метаболической среды, вызванное воспалением, и последующее ремоделирование тканей могут инициировать повреждение почек [18]. Было показано, что избыток внутриклеточной глюкозы активирует клеточные сигнальные пути, такие как путь диацилглицерола (DAG)-протеинкиназы С (PKC), конечные продукты

усиленного гликирования (AGE), путь полиолов, путь гексозамина и окислительный стресс [19]. Многие исследования связывают эти пути с ключевыми этапами развития гломерулосклероза. В дополнение к этим метаболическим путям Rho-киназа, эффектор белка Rho, связывающего малую ГТФазу, была связана с различными этапами ультраструктурного повреждения диабетической нефропатии, вызывая эндотелиальную дисфункцию, мезангиальную избыточную продукцию внеклеточного матрикса (ЕСМ), подоциты. аномалии и тубулоинтерстициальный фиброз. Обзор важных путей, ведущих к диабетической нефропатии, можно найти в другом месте [20].

Идти к:

Типы сахарного диабета и их прогрессирование в диабетическую нефропатию

Хотя микроальбуминурия является подтверждающим тестом для диагностики диабетической нефропатии, не у всех пациентов развивается макроальбуминурия. Фактически, у некоторых пациентов может регрессировать нормаальбуминурия [21]. Прогрессирование заболевания почек при сахарном диабете 1 типа непредсказуемо и, по-видимому, связано с интенсивностью контроля уровня сахара в крови и давлением. Соответственно, в то время как первоначальные исследования показали, что ~80% пациентов с микроальбуминурией прогрессируют до протеинурии в течение 6–14 лет [22, 23], недавние исследования сообщили о регрессии в результате лучшего контроля гликемии. Например, когорты Joslin типа 1 и исследование DCCT/EDIC сообщили о примерно одинаковых результатах у 58% пациентов и 50% пациентов с регрессом микроальбуминурии до нормаальбуминурии в течение 6 лет и в течение 10 лет с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) или без нее. ингибиторов соответственно, исключительно с лучшим контролем диабета, гипертонии и липидов [24, 25].

Улучшение микроальбуминурии также привело к снижению риска развития сниженной СКФ на 89% у больных СД 1 типа.

Напротив, прогрессирование и регресс заболевания почек при СД 2 типа сильно варьирует, поскольку обычно диагностируется вторичное заболевание, начало которого не регистрируется. В исследовании UKPDS сообщалось о микроальбуминурии и снижении СКФ у 38% и 29% пациентов соответственно после медианы наблюдения 15 лет [26]. Что касается прогрессирования, то же исследование сообщило об изменении микроальбуминурии-макроальбуминурии-ESKD на 2,8% и 2,3% в год соответственно. Напротив, исследование индейцев пима показало, что макроальбуминурия была у 50% в течение среднего периода наблюдения 20 лет [27]. Также было отмечено постепенное исчезновение поражения почек с течением времени: у 7,3% пациентов была диагностирована микроальбуминурия в начале заболевания, у 17,3% — через 5 лет, у 24,9% — через 10 и у 28% — через 15 лет. Эпидемиологические исследования в популяциях западных индейцев и индейцев пима также предполагают, что распространенность явной нефропатии составляет около 21% у пациентов с СД 1 типа и 20–25% у пациентов с СД 2 типа, в зависимости исключительно от продолжительности с момента начала заболевания.

Потенциальные сывороточные биомаркеры диабетической нефропатии: последние достижения

Традиционно биомаркеры оцениваются на основе их способности прогнозировать начало или отслеживать прогрессирование ДН. Поскольку альбуминурия имеет определенные ограничения, поиск более надежных сывороточных и почечных биомаркеров с более высокой чувствительностью и специфичностью привел к взрыву литературы в этой области. МакИсак и др. [28] представили подробный обзор современной литературы по соответствующим биомаркерам. Недавно Motawi et al. [29] оценили три новых многообещающих биомаркера: липокалин, ассоциированный с желатиназой

нейтрофилов (NGAL), белок бета-трасировки (бета-ТР) и микроРНК-130b (миР-130b) при СД 2 типа. Они пришли к выводу, что уровни NGAL и бета-ТФ в сыворотке значительно повышены у пациентов с СД2 и могут служить ранними биомаркерами тубулярных и гломерулярных маркеров соответственно. Также можно увидеть другие недавние обзоры о перспективах биомаркеров для раннего выявления ДБП [30]. Такие успехи в исследованиях биомаркеров и метаболическом фенотипировании дают надежду на многопараметрическую оценку риска повреждения почек и эффективные интервенционные стратегии в будущем.

Идти к:

Диетотерапия при диабетической нефропатии и ее значение

Основной целью лечения диабетической нефропатии является предотвращение прогрессирования микроальбуминурии в макроальбуминурию и, в конечном итоге, снижение почечной функции и связанных с ней сердечных заболеваний. Следовательно, интенсивный гликемический контроль, антигипертензивная терапия путем блокирования системы РААС и липидмодифицирующая терапия статинами являются основными краеугольными камнями лечения. Подробное обсуждение различных методов лечения диабетической нефропатии выходит за рамки данной статьи, и на эту тему имеются обзоры [31–33].

Нутритивный статус пациентов является важным и поддающимся изменению фактором, который может влиять на процессы и исход ДН [34]. Диета является решающим фактором, влияющим на состояние питания человека. В то время как диабет требует здоровой и сбалансированной диеты, диета пациента с ХБП или диабетической нефропатией сложна и предназначена для замедления прогрессирования повреждения почек и связанных с ними вторичных состояний, таких как гипертония, гиперлипидемия, уремия и т. д. индивидуальный подход к схеме лечения

пациентов. Поскольку прием пищи может быть нагрузкой на функцию почек, тонкий баланс между питанием и устойчивой физиологической нагрузкой необходим для поддержания качества жизни пациента. Общей проблемой, с которой сталкиваются пациенты с почечной недостаточностью и протеинурией, является отсутствие у них знаний о питании и постоянная приверженность к традиционным продуктам питания, богатым углеводами, белками или минералами. Поскольку у большинства пациентов дислипидемия, единственный контроль, который они осуществляют, заключается в ограничении потребления жиров. Такая перекошенная диета создает огромную нагрузку на функцию почек, что вызывает дополнительные проблемы в лечении заболеваний.

Клиническая стадия

Заболевание почек у пациентов с диабетом клинически характеризовалось повышением скорости экскреции альбумина с мочой и снижением почечной функции, при этом пациенты из группы риска проходили стадии нормоальбуминурии, микроальбуминурии, явной протеинурии и, наконец, тХПН. Однако с помощью лечения можно не только замедлить прогрессирование, но и добиться некоторой пластичности этой стадии, и иногда можно добиться регрессии от более тяжелой к менее тяжелой стадии. У предрасположенных нормоальбуминурия прогрессирует до микроальбуминурии, макроальбуминурии и, в конечном итоге, до ХПН. Постоянная экскреция альбумина между 30 и 300 мг/сут определяется как микроальбуминурия. Регрессия от микроальбуминурии к нормоальбуминурии происходит спонтанно у значительной части больных сахарным диабетом [16]. Тем не менее, пациенты с персистирующей микроальбуминурией имеют высокий риск прогрессирования до явной нефропатии и развития сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Альбуминурия более 300 мг/сут свидетельствует о явной нефропатии. Как только возникает явная протеинурия, происходит сопутствующее снижение СКФ как при диабете 1-го, так и при диабете 2-го типа. Артериальная гипертензия усугубляет потерю

СКФ. Исторически исследования, посвященные естественному течению ДН, продемонстрировали неуклонную, часто линейную, но весьма вариабельную скорость снижения СКФ в диапазоне от 2 мл/мин/год до 20 мл/мин/год (в среднем 12 мл/мин/год) [18]. Однако скорость снижения может быть значительно меньше при жестком контроле АД и уровня глюкозы в крови. В недавнем исследовании скорость снижения СКФ колебалась от 0 мл/мин/год до 4 мл/мин/год [19]. Таким образом, многие пациенты, получающие хорошее лечение, могут достичь стабильной функции почек в течение длительного времени.

Патогенез

Метаболические и гемодинамические стимулы, индуцированные гипергликемией, являются медиаторами повреждения почек [20], [21]. Они активируют воспалительные, прооксидантные, ишемические и фиброзные пути, ведущие к накоплению мезангиального матрикса; стирание и потеря подоцитов; утолщение базальной мембраны клубочков (GBM); эндотелиальная дисфункция; канальцевая атрофия, фиброз и отсев; тубулоинтерстициальное воспаление и гиалиноз почечных артериол [20].

Гемодинамические факторы

Гемодинамические факторы, способствующие ДН, включают повышенное системное и внутриклубочковое давление и активацию различных вазоактивных гормонов, включая внутрипочечную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), оксид азота, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин. Гемодинамические изменения играют важную роль, проявляясь на ранних стадиях заболевания, усугубляя прохождение альбумина через гломерулярные капилляры и способствуя расширению мезангиального матрикса, повреждению подоцитов и потере нефронов [22].

Метаболические факторы

Гипергликемия ускоряет развитие почечной недостаточности за счет повышения доступности внутриклеточной глюкозы. Облегчающий переносчик глюкозы, GLUT1, опосредует поток глюкозы в мезангиальные клетки, что приводит к активации сигнальных каскадов, способствующих гломерулосклерозу, включая пути, опосредованные трансформирующим фактором роста β (TGF- β), конечными продуктами повышенного гликозилирования (AGE), протеинкиназой C и различные цитокины и факторы роста [23]. Кроме того, снижение фосфорилированной p38 (pp38) митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) после хронического гликемического стресса может способствовать изменениям цитоскелета подоцитов и альбуминурии [24].

При хронической гипергликемии глюкоза соединяется со свободными аминокетонами циркулирующих или тканевых белков. Этот неферментативный процесс сначала приводит к образованию обратимых продуктов раннего гликозилирования, а затем к необратимым КПП. КПП активируют специфические рецепторы, вызывая клеточную дисфункцию и повреждение. КПП способствуют накоплению белков внеклеточного матрикса клубочков, что связано с сопутствующей депрессией активности коллагеназы. Связанный с возрастом функциональный дефект пермиссивных свойств щелевой мембраны подоцитов может способствовать развитию альбуминурии [25].

Окислительный стресс/воспаление

Традиционно индуцированное гипергликемией перепроизводство активных форм кислорода (АФК) при диабете связывают с патогенезом диабетических осложнений [26]. Некоторые недавно поставили под сомнение гипотезу о том, что повышенная продукция клеточного супероксида лежит в основе ДН. В экспериментальных моделях Dugan et al [27] показали, что ДН вполне может характеризоваться низкой выработкой митохондриального

супероксида и что повышенная продукция митохондриального супероксида может ослаблять ДН. Таким образом, в дополнение к контролю гликемии и АД, восстановление митохондриальной структуры, функции и передачи сигналов может быть новым способом улучшения ДН и предотвращения снижения функции органов.

Метаболические пути являются основными медиаторами ДН. Они способствуют активации иммунной системы и хроническому воспалению. Несколько исследований предполагают, что небольшой прирост моноцитов/макрофагов, наблюдаемый в клубочках, вносит значительный вклад в развитие ДН. Внутренние почечные клетки, включая мезангиальные, гломерулярные эндотелиальные, дендритные клетки и клетки почечных канальцев, способны продуцировать воспалительные цитокины и факторы роста, в основном VEGF, TGF- β , интерлейкин 1 (IL-1), IL-6 и IL-18. , а также фактор некроза опухоли α (TNF- α), которые все были вовлечены в прогрессирование ДН [28].

Накопление матричного белка является основной детерминантой прогрессирующего повреждения почек при ДН. Это может быть результатом повышенного синтеза и/или снижения деградации белков матрикса [29]. Недавно открытые некодирующие РНК, такие как miR, обычно действуют как ингибиторы трансляции мРНК. В развитие ДН вовлечено все большее число микроРНК, включая, помимо прочего, 192, 21, 29с, 93, 141, 216а, 377 и семейство 200 [30], [31]. Они участвуют в опосредовании воспаления и фиброза при ДН [32], [33]. miR подвергаются интенсивному изучению на предмет их ценности для выяснения патогенеза ДН и их потенциала в качестве терапевтических мишеней.

Диагностические критерии

Следующие рекомендации основаны на руководствах по клинической практике диабетической нефропатии, изложенных в рамках Инициативы качества исходов заболеваний почек (KDOQI), которые последний раз обновлялись в 2012 г. [34]. Скрининг на альбуминурию следует начинать через 5 лет после начала диабета у пациентов с диабетом 1 типа и во время постановки диагноза у пациентов с диабетом 2 типа. Предпочтительным скрининговым тестом является определение соотношения альбумин/креатинин в моче с первым утренним сбором мочи. Если присутствует микроальбуминурия, тест должен быть подтвержден двумя положительными повторными измерениями в течение 6 месяцев. ДН вероятен у пациентов с диабетом, персистирующей микроальбуминурией или явной протеинурией, продолжительностью диабета не менее 10 лет и/или диабетической ретинопатией, а также при отсутствии других клинических и/или исторических факторов, указывающих на дополнительные или альтернативные причины аномальной альбуминурии. Биопсия почки может быть необходима для подтверждения клинического диагноза, если присутствуют атипичные признаки, в том числе появление нефропатии раньше, чем предполагалось, наличие нефритического осадка, более быстрая потеря почечной функции, чем ожидалось, или наличие полученных серологических аномалий. во время скрининга. Считалось, что наличие ретинопатии, оцененное при обычном офтальмологическом осмотре, является предиктором нефропатии. Ретинопатия хорошо коррелирует с явной нефропатией и снижением СКФ <math><30-60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2</math>. Однако эта связь не так сильна при раннем диабете [35] и менее предсказуема при диабете 2 типа, чем при диабете 1 типа.

Почечная патология

Недавно были классифицированы гистопатологические поражения ДН (таблица 1) [36]. Почечные патологические изменения присутствуют у больных с длительно текущим диабетом до появления микроальбуминурии [37]. Характерные световые микроскопические признаки ДН включают три

основных поражения: утолщение ГБМ и тубулярной базальной мембраны, диффузное мезангиальное расширение и гиалиноз афферентных и эфферентных артериол (рис. 1). В новой классификации класс I состоит из подтвержденного электронной микроскопией утолщения ГБМ с поправкой на пол и возраст. Класс II включает от легкой (IIA) до тяжелой (IIB) мезангиальной экспансии. Утолщение ГБМ и накопление мезангиального матрикса являются первыми изменениями, которые могут возникнуть на 2–5-м году жизни диабета. Степень мезангиальной экспансии обратно пропорциональна площади поверхности капиллярной фильтрации, что способствует переходу от гиперфильтрации к снижению СКФ [38]. Класс III состоит из узлового гломерулосклероза, поражения, впервые описанного Kimmelstiel и Wilson в 1936 году. Наконец, класс IV состоит из запущенной ДН, включающей более 50% общего гломерулосклероза наряду с дополнительными поражениями классов I, II или III. Тубулоинтерстициальное воспаление и атрофия, а также сосудистые поражения оцениваются отдельно по шкале от 0 до 3 или от 0 до 2. Артериолярный гиалиноз, артериосклероз, гломерулярный капиллярный субэндотелиальный гиалин (гиалиновые капсулы) и капсульные капли вдоль эпителиальной париетальной поверхности капсулы Боумена (например, так называемые экссудативные поражения ДН) также могут присутствовать. Классификация использует электронную микроскопию только для измерения толщины ГБМ; он не включает изменения подоцитов и не тестировался на его прогностическую ценность для клинической или исследовательской полезности. Сообщалось о многочисленных взаимосвязях между тубулоинтерстициальными изменениями и функциональными результатами. Интерстициальный фиброз часто пропорционален канальцевой атрофии и является сильным предиктором скорости прогрессирования от умеренного до тяжелого снижения СКФ [39], [40]. Данные о биомаркерах мочи у людей подтверждают мнение о том, что повреждение канальцев вносит основной, а не вторичный вклад в развитие ранней ДН [41].

гликемический контроль

Гликемический контроль предотвращает и улучшает микрососудистые осложнения [42], [43]. Эффективность гликемического контроля как ренопротекторной стратегии частично зависит от стадии, на которой он начат, и степени нормализации метаболизма глюкозы. Гликемический контроль может частично обратить вспять раннюю клубочковую гиперфильтрацию и вновь возникшую микроальбуминурию [43], [44], [45]. Гликемический контроль также может стабилизировать и/или замедлить прогрессирование диабета у пациентов с явной нефропатией [46]. Тем не менее, лишь немногие исследования посвящены интенсивному гликемическому контролю у пациентов с прогрессирующей ДН, у которых может быть трудно показать пользу.

Диабет 2 типа

В исследовании Kumamoto сообщалось о снижении микроальбуминурии на 60% у молодых пациентов с диабетом 2 типа, достигших уровня HbA1c 7,0% [50]. В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) вновь диагностированные пациенты с диабетом 2 типа были рандомизированы в группу интенсивного лечения (HbA1c 7,0%) с применением препаратов сульфонилмочевины или инсулина или в группу традиционного лечения (HbA1c 7,9%) с применением только диеты. Через 9 лет лечения жесткий гликемический контроль снизил частоту микроальбуминурии на 24% [43]. Более того, после завершения исследования UKPDS пациенты с диабетом 2 типа, рандомизированные в группу с более низким целевым уровнем HbA1c, продолжали испытывать снижение риска инфаркта миокарда и смерти от любой причины в течение 10 лет после первоначального рандомизированного распределения, в некоторых случаях, несмотря на более высокий последующий уровень HbA1c. после завершения исследования [51]. Этот феномен постоянного благоприятного воздействия на диабетические осложнения после периода улучшения гликемического контроля, даже если за ним следует возврат к менее интенсивному метаболическому контролю, был

описан исследователями UKPDS как «унаследованный эффект». Это наблюдение обосновывает важность раннего гликемического контроля до развития осложнений.

Более поздние исследования, в том числе исследование «Действие по контролю сердечно-сосудистых рисков при диабете» (ACCORD), «Действие при диабете и сосудистых заболеваниях», исследование «Контролируемая оценка периндоприла и индапамида» (ADVANCE) и исследование диабета по делам ветеранов (VADT), нацеленное на снижение уровня HbA1c. (<6–6,5%), не удалось показать, что чрезвычайно жесткий гликемический контроль защищает от макрососудистых осложнений у пациентов с относительно пожилым возрастом и длительным течением СД 2 типа. Хотя некоторые преимущества при альбуминурии могли быть достигнуты [52, 53, 54], в исследовании ACCORD очень жесткий гликемический контроль был связан с увеличением смертности от любой причины на 22 % [52]. Таким образом, влияние интенсивного гликемического контроля на профилактику макрососудистых осложнений менее определено, особенно у пациентов с длительным течением заболевания. Недавний систематический обзор показал, что интенсивный контроль гликемии снижает риск микроальбуминурии и макроальбуминурии, но отсутствуют доказательства того, что интенсивный гликемический контроль снижает риск удвоения креатинина, терминальной почечной недостаточности или смерти [55].

Снижение потребности в инсулине и частые гипогликемии наблюдаются при прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП) и у пациентов, находящихся на диализе. Нарушение чувствительности к инсулину и недостаточный глюконеогенез — наряду с недоеданием, хроническим воспалением, недостаточным высвобождением катехоламинов и нарушением почечной деградаци и клиренса инсулина — могут способствовать снижению уровня глюкозы в крови у пациентов с ХБП и терминальной почечной недостаточностью [56], [57], [58]. . Таким образом, агрессивный

гликемический контроль не может быть рекомендован для всех пациентов с ДН с целью снижения риска смертности. Сахароснижающее лечение должно быть индивидуализировано у пациентов с ДН.

И KDOQI, и KDIGO рекомендовали целевое значение HbA1c <7% или ~7% соответственно, независимо от наличия или отсутствия ХБП, цель, которая соответствует лечению диабета в общей популяции [59]. Тем не менее, эти рекомендации не имеют строгой доказательной базы, поскольку в немногих исследованиях рассматриваются преимущества и риски интенсивного контроля гликемии на поздних стадиях ХБП или ТПН [60], [61]. Пациенты, которые, вероятно, получают наибольшую пользу от жесткого контроля гликемии, включают пациентов с короткой продолжительностью диабета, большой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствием серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. Менее строгие целевые показатели HbA1c (например, <8%) могут быть подходящими для пациентов с более высоким риском гипогликемии, трудным гликемическим контролем, пациентами с неосведомленностью о гипогликемии, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обширными сопутствующими заболеваниями и/или прогрессирующими микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями, включая прогрессирующую ХБП [61] (табл. 3). Многие гипогликемические средства выводятся почками, что требует коррекции дозы при ХБП.

Гликемический мониторинг при ХБП

В настоящее время HbA1c остается наиболее точным методом оценки хронического гликемического контроля [43]. HbA1c недооценивает гликемический контроль при поздних стадиях ХБП и тХПН из-за более короткой продолжительности жизни эритроцитов, железодефицитной анемии, недавних трансфузий и лечения эритропоэтином [62]. Несмотря на ограничения HbA1c при поздних стадиях ХБП и ТПН, HbA1c по-прежнему считается разумной мерой хронического гликемического контроля в этой

группе. Гликозилированный альбумин и фруктозамин также были протестированы [63], [64], хотя каждый из них также подвержен вмешивающимся факторам. Таким образом, у пациентов, склонных к гликемической вариабельности (особенно у пациентов с диабетом 1-го типа или у пациентов с диабетом 2-го типа с тяжелым дефицитом инсулина), гликемический контроль, вероятно, по-прежнему лучше всего оценивать с помощью комбинации результатов самоконтроля уровня глюкозы в крови и уровня HbA1c. [61].

контроль АД

целевое АД

У пациентов с диабетом как 1-го, так и 2-го типа раннее лечение гипертонии имеет решающее значение для профилактики и лечения ДН. Однако оптимальный нижний предел контроля АД при ДН остается неясным. Основные рекомендации, опубликованные до исследования ACCORD BP, предполагали, что целевое АД у пациентов с диабетом должно быть <130/80 мм рт.ст. [59]. Однако ACCORD поставил под сомнение эту цель BP. Среди больных сахарным диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском, рандомизированных в группу с целевым систолическим АД <120 мм рт. ст. по сравнению со стандартной терапией с целью <140 мм рт. ст., не было выявлено различий в рисках комбинированных крупных сердечно-сосудистых событий; но повышенная частота гиперкалиемии и почечной дисфункции наблюдалась при достижении систолического АД <120 мм рт.ст. [65]. Во вторичном анализе исследования диабетической нефропатии ирбесартана (IDNT) прогрессирующее снижение систолического АД до 120 мм рт. Таким образом, учитывая отсутствие убедительных доказательств пользы от снижения систолического АД до уровня ниже 130 мм рт. ст., некоторые могут ориентироваться на <140/90 мм рт. ст. в качестве целевого уровня АД для пациентов с диабетом. Целевое значение 130/80 мм рт. ст. или ниже может быть достигнуто у пациентов с ДН или ХБП, у более молодых пациентов, у

пациентов, которые хорошо переносят антигипертензивные препараты, и у пациентов с высоким риском инсульта. В клиническом руководстве KDIGO по лечению АД при ХБП рекомендуются пороговые значения для начала лечения с целью снижения АД: 130/80 мм рт.ст. и 140/90 мм рт.ст. для пациентов с диабетом с экскрецией альбумина с мочой >30 мг/сут и без экскреции альбумина с мочой >30 мг/сут соответственно [67]. Кроме того, KDIGO рекомендовала индивидуальные целевые показатели АД и препараты в зависимости от возраста, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и других сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии и переносимости лечения.

Дополнительные вмешательства

Для всех пациентов с диабетом следует использовать дополнительные методы лечения, помимо контроля гликемии и гипертензии, чтобы снизить скорость прогрессирования нефропатии и минимизировать риск сердечно-сосудистых событий. Действительно, на всех стадиях ХБП риск смерти от сердечно-сосудистого осложнения диабета превышает риск прогрессирования в ТХПН [91]. Комбинированная терапия включает лечение дислипидемии статинами, диетическое ограничение соли до <5 г/сут, снижение потребления белка до ~0,8 г/кг/сут у взрослых с СКФ <30 мл/мин/1,73 м², физическую активность, совместимую с сердечно-сосудистое здоровье и толерантность (стремление уделять не менее 30 минут пять раз в неделю), достижение здорового веса (индекс массы тела 20–25) и отказ от курения.

Новые вмешательства

Необходимы инновационные стратегии для профилактики и лечения ДН. Недавние результаты испытаний были неутешительными. Некоторые испытания привели к увеличению побочных эффектов (аминогуанидин, алискерин, бардоксолон) [88], [92], [93]. От других, возможно, отказались по экономическим причинам до того, как была продемонстрирована польза (рубоквистаурин; человеческое моноклональное антитело к фактору роста

соединительной ткани) [94], [95]. Некоторые из них были завершены, но не показали пользы (сулодексид) [96], [97]. Другие продемонстрировали некоторую пользу в небольших исследованиях с относительно коротким периодом наблюдения (пирфенидон) [98]. Многообещающие доклинические данные свидетельствуют о том, что антагонисты дипептидазы-4 и глюкагоноподобные пептиды-1 могут ослаблять ДН независимо от их гипогликемических эффектов [99], [100]; однако это не было установлено у пациентов [101]. Необходимы широкомасштабные клинические испытания для подтверждения безопасности и подтверждения преимуществ этих препаратов в отношении соответствующих клинических конечных точек при ДН.

Терминальная стадия почечной недостаточности

Во всем мире диабетическая нефропатия в настоящее время является единственной наиболее частой причиной включения в программы заместительной почечной терапии (ЗПТ).²³ Частота терминальной стадии почечной недостаточности, вызванной диабетом, в 2001 г. ЗПТ при диабете. Однако доля новых участников ЗПТ с диабетом сильно различается по географическому признаку: от 54,4% в Брунее до 9,7% в Болгарии (таблица 2). В большинстве стран доля пациентов, получающих ЗПТ с диабетом, неуклонно росла в течение последних 20 лет. Однако в Великобритании этого не произошло.²⁴ В 2001 г. 18% новых участников ЗПТ страдали диабетом. Методологические различия в сборе данных, несомненно, объясняют некоторые из этих сильно различающихся цифр, но одним из важных факторов является расовый состав населения: чем выше доля лиц из числа этнических меньшинств в общей популяции, тем выше заболеваемость диабетом среди поступающих РРТ. Например, в Великобритании у 10% белого населения, начавшего ЗПТ, был диабет, а у 20% представителей этнических меньшинств, начинающих ЗПТ, был диабет.

Факторы, связанные с диабетической нефропатией

Сердечно-сосудистые заболевания

Во многих исследованиях за последние 10 лет подчеркивалась тесная связь между диабетической нефропатией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (вставка 3). По мере увеличения альбуминурии возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний как при диабете 1-го, так и при диабете 2-го типа. У пациентов с диабетом 1-го типа с микроальбуминурией относительный риск сердечно-сосудистой смерти в 1,2 раза выше, чем у пациентов с нормоальбуминурией с диабетом 1-го типа,^{25,26} а при протеинурии риск увеличивается в 10 раз.^{27,28} Метаанализ показал, что при диабете 2-го типа предположили 2-3-кратное увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с микроальбуминурией по сравнению с нормоальбуминурическими пациентами с диабетом 2 типа,²⁹ а у пациентов с протеинурией риск увеличивается в 10 раз.³⁰ В проспективном исследовании диабета в Великобритании (UKPDS) ежегодные показатели смертности от сердечно-сосудистых причин составляли 0,7% у пациентов с нормоальбуминурией, 2,0% у пациентов с микроальбуминурией, 3,5% у пациентов с протеинурией и 12,1% у пациентов с повышенным креатинином в сыворотке или на ЗПТ.¹⁵ Эта тенденция к увеличению не объясняется избытком традиционных и новых Факторы сердечно-сосудистого риска проявляются у пациентов с альбуминурией, но могут представлять собой распространенную, возможно, генетически детерминированную, лежащую в основе патологию. Заболевания почек, вызванные недиабетическими причинами, также увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний, но этот риск увеличивается при диабете.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АЛЬБУМИНУРИИ

Структурные аномалии (вставка 4)

Принято считать, что повышенная экскреция альбумина с мочой при диабетической нефропатии в основном имеет клубочковое происхождение. Чтобы альбумин появился в моче, он должен преодолеть барьер клубочковой фильтрации, который состоит из фенестрированных эндотелиальных клеток клубочков, базальной мембраны клубочков и эпителиальных клеток или

подоцитов клубочков (рис. 2). Давно известно, что альбуминурии способствуют повышенное внутриклубочковое давление, потеря отрицательно заряженных гликозаминогликанов в базальной мембране и, позднее, в процессе болезни, увеличение размера пор базальной мембраны. Хорошо описанные микроскопические аномалии включают утолщение базальной мембраны клубочков, накопление мезангиального матрикса и увеличение количества мезангиальных клеток. По мере прогрессирования заболевания существует тесная взаимосвязь между мезангиальным расширением и снижением клубочковой фильтрации.³¹ Мезангиальное расширение также обратно пропорционально площади поверхности капиллярной фильтрации, которая сама коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации.

Также хорошо описаны изменения в тубулоинтерстиции, включая утолщение базальной мембраны канальцев, атрофию канальцев, интерстициальный фиброз и артериосклероз. Интерстициальное расширение коррелирует с клубочковой фильтрацией, альбуминурией и мезангиальным расширением. Было высказано предположение, что накопление белка в цитоплазме клеток проксимальных канальцев вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к тубулоинтерстициальным поражениям.³²

Недавно было продемонстрировано, что подоцит может также играть роль в увеличении протеинурии и развитии гломерулосклероза. Подоцит представляет собой терминально дифференцированную эпителиальную клетку с телом клетки, от которого отходят многочисленные отростки. ³³ Эти отростки последовательно делятся до тех пор, пока терминальный ножной отросток не ляжет на базальную мембрану клубочка (рис. 2). Отростки стопы переплетаются друг с другом, так что соседние отростки стопы происходят из разных подоцитов. Подоцит через отростки стопы обеспечивает структурную поддержку гломерулярных капилляров, амортизирует внутриклубочковое давление и является последним слоем барьера для прохождения белка через

клубочек в мочевое пространство. Как и базальная мембрана, подоцит покрыт отрицательно заряженными молекулами, которые помогают отталкивать анионные белки, такие как альбумин. Кроме того, отрицательный заряд помогает поддерживать открытой щелевую диафрагму, структуру, которая перекрывает зазор между соседними ножными отростками. Щелевая диафрагма необходима для предотвращения протеинурии, белки щелевой диафрагмы, такие как нефрин, играют важную роль в предотвращении выхода белка в пространство Боумена.

Как при диабете человека, так и при экспериментальном диабете морфология подоцитов является аномальной.³⁴ Ножные отростки расширяются и стираются. В конце концов происходит потеря самого подоцита. Подоциты не могут регенерировать, поэтому эту потерю нельзя компенсировать. Также снижена экспрессия мРНК и белка нефрина.³⁵ Было показано, что аномалии в некоторых белках подоцитов вызывают протеинурические заболевания почек у людей, например: отсутствие нефрина при врожденном нефритическом синдроме в Финляндии; CD2-адапторный белок и подоцин при формах стероидрезистентного нефритического синдрома. Таким образом, возможно, что аномалии белков подоцитов при диабете способствуют протеинурии и возможному гломерулосклерозу. Являются ли они первичными аномалиями в развитии протеинурии при диабете или возникают позже в процессе болезни, в настоящее время является предметом некоторых споров.

Нарушения во многих клеточных процессах были описаны в почечных клетках при экспериментальном и/или человеческом диабете. До сих пор большая часть работ была сосредоточена на гломерулярных эндотелиальных и мезангиальных клетках. Прямые эффекты гипергликемии как таковой (токсичность глюкозы), гликирование и образование продуктов повышенного гликирования, а также повышенный поток полиолов и гексозаминов вовлечены в патогенез диабетической нефропатии. Недавно было высказано

предположение, что центральной аномалией, связывающей все эти пути, является окислительный стресс, дефект в митохондриальной цепи переноса электронов, приводящий к перепроизводству реактивных молекул окислительного стресса, которые стимулируют каждый из вышеуказанных путей.³⁶

Повышенная активность большого количества факторов роста была продемонстрирована при диабете.³⁷ Трансформирующий фактор роста β -1 и фактор роста соединительной ткани могут вызывать фиброзные изменения, наблюдаемые в мезангии и интерстиции. Элементы оси гормона роста, включая гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1, по-видимому, связаны с гломерулярной гиперfiltrацией и гипертрофией. Сосудистый эндотелиальный фактор роста, синтезируемый подоцитами, играет важную роль в поддержании фенестр в гломерулярных эндотелиальных клетках. В дополнение к его прессорным эффектам, ведущим к предпочтительному сужению эфферентных клубочковых артериол, ангиотензин II увеличивает проницаемость клубочковых капилляров для белков, а его ростовые эффекты стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток и накопление мезангиального матрикса.

Многие из перечисленных выше факторов роста и гормонов проявляют свои эффекты путем активации специфических внутриклеточных сигнальных молекул в мезангиальных, гломерулярных эндотелиальных и канальцевых клетках. Глюкоза сама по себе также стимулирует некоторые сигнальные молекулы, как и повышение внутрисклубочкового давления. Некоторые изоформы протеинкиназы C, диацилглицерин, митогенные киназы и факторы транскрипции активируются при диабетической нефропатии.

Гемодинамические нарушения

Существует множество данных экспериментальных диабетических моделей о том, что внутриклубочковое давление повышается из-за относительного сужения эфферентной клубочковой артериолы.³⁸ Считается, что повышенное давление ускоряет повреждение клубочков за счет прямых эффектов давления и косвенно за счет увеличения протеинурии. Недавно в элегантных экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что растяжение мезангиальных клеток человека активирует митоген-активируемую протеинкиназу p38 через механизм, зависимый от протеинкиназы C, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию трансформирующего фактора роста- β 1 и фибронектина.³⁹ Таким образом, повышенное внутриклубочковое давление может также усугублять клеточные и биохимические изменения.

Таким образом, патогенетические механизмы развития и прогрессирования ДН до настоящего времени четко не установлены, результаты исследований противоречивы, что ограничивает возможности правильного выбора патогенетической терапии этого осложнения. Поэтому вопросы формирования ДН, ее лечения и профилактики остаются актуальной нерешенной проблемой, стоящей перед эндокринологами, нефрологами и терапевтами, требующей дальнейшего изучения.

II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены результаты обследования 96 больных сахарным диабетом, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в отделении диabetологии РСНПЦЭ. с 2020 по 2023 годы. Среди обследованных больных было 53 мужчин и 45 женщин в возрасте от 35 лет до 68 года, с длительностью заболевания от 1 года до 32 лет. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольцев в возрасте от 42 до 70 лет, у которых в процессе обследования были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по сахарному диабету. Общее количество обследованных составил 128 пациентов (рис.1).

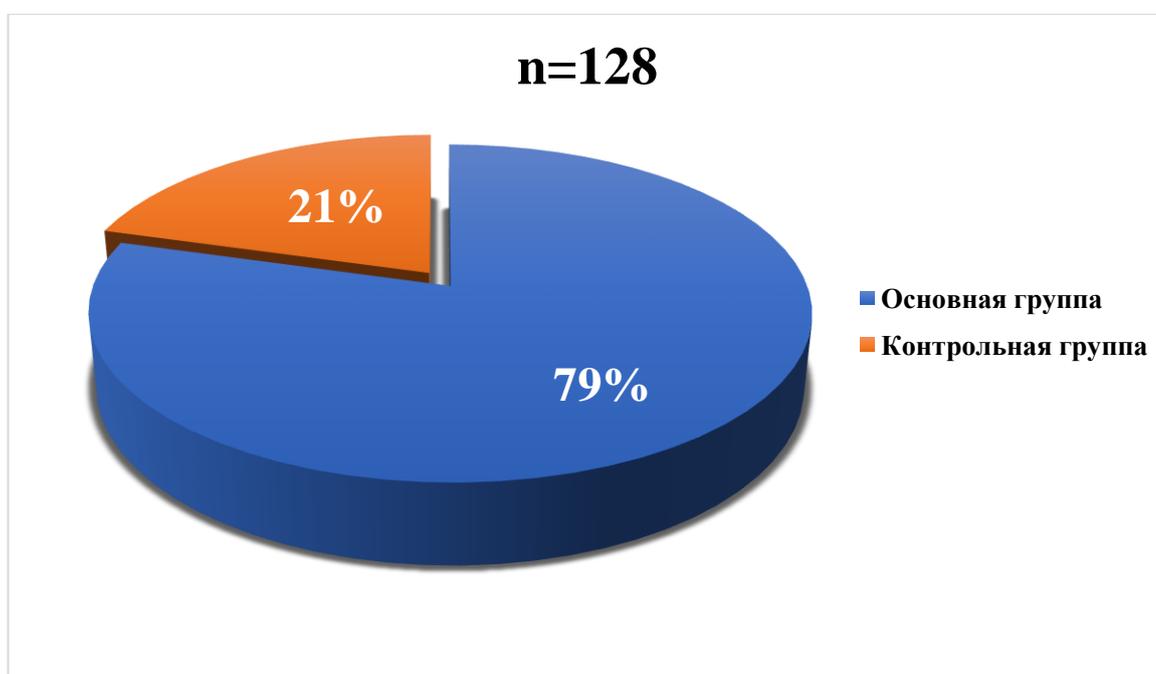


Рисунок 1. Количество обследованных больных (разделение на группы)

В нашем исследовании при изучении клинико-эпидемиологических показателей ДН при СД 2 типа мы анализировали истории болезней пациентов, обследованных с целью выявления нефропатии согласно алгоритмам оказания медицинской помощи больным СД, проведением дифференциального диагноза с первично-почечной патологией и физиологической альбуминурией.

Основным критерием при формировании групп больных сахарным диабетом служила стадия диабетической нефропатии. В работе была использована классификация ДН по Mogensen С.Е. и соавт., в основу которой положена величина экскреции альбумина с мочой. Согласно этой классификации ДН отсутствует при альбуминурии менее 30 мг/сутки (нормоальбуминурия), начинающаяся ДН определяется при альбуминурии более 30 , но менее 300 мг/сутки (стадия микроальбуминурии) и выраженная ДН определяется при альбуминурии более 300 мг/сутки (стадия макроальбуминурии или протеинурии). В проведенном исследовании количество больных с нормоальбуминурией составляло 39 человека, с микроальбуминурией - 30 человек и с протеинурией - 27 человек.

Общеклиническое исследование включало в себя общие анализы крови и мочи, определение суточной протеинурии и глюкозурии, исследование биохимических показателей сыворотки крови, определение гликемии натощак и перед каждым приемом пищи.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась методом клиренса эндогенного креатинина, рассчитанного за сутки MDRD Modification Diston Renal СКD-Epi, оценивался по динамике скорости клубочковой фильтрации" измеренной до и через 2 часа после острой пероральной нагрузки белком, составлявшей 1.5 г белка на кг массы тела. Прирост СКФ более 5% после нагрузки белком расценивали как сохранный ФЛР. Прирост тестовой СКФ менее 5% или снижение СКФ в ответ на белковую нагрузку расценивали как отсутствие ФЛР. Экскреция альбумина с мочой определялась экспресс методом с аппаратом тест- URINA.

Диагноз сахарного диабета 2 типа ставился в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization). Диагноз диабетической нефропатии ставился в соответствии с классификацией, разработанной С.Е. Mogensen.

Кровь для получения сыворотки и плазмы забиралась в утренние часы до приема пищи из подкожных вен локтевого сгиба. Для сбора крови и получения сыворотки использовалась пробирки EDTA объемом 4 мл с активатором коагуляции. Свернувшаяся кровь центрифугировалась в течение 15 минут при 3000 оборотов в минуту (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Элекон»). Полученную сыворотку разливали по 0,5 мл в полипропиленовые пробирки типа «Эппендорф» (Германия), замораживали и хранили при -18°C до проведения исследования, но не более трех месяцев.

Моча для проведения исследования после гигиенического туалета наружных половых органов собиралась в специальный контейнер, далее центрифугировалась при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут (на центрифуге, а надосадочная жидкость замораживалась в полипропиленовых пробирках типа «Эппендорф» и хранилась при -18°C до проведения анализа. Непосредственно перед анализом образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и центрифугировались 5 минут при 3000 оборотов на микроцентрифуге Elmi (Sky Line, Латвия).

Для количественного исследования указанных биомаркеров в крови и моче использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа (CloudClone Corp. (США)). Принцип метода ELISA основан на качественном и количественном определении изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. После удаления методом отмывания не связавшихся протеинов в лунки 56 добавляют поликлональные антитела, связанные с энзимом. Они наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по принципу «сэндвича». После этого их излишек отмывается, и в лунки добавляют раствор хромогенного субстрата, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По интенсивности последнего оценивают содержание в пробе исследуемого антигена.

Оценка внутривисочечной гемодинамики проведена методом ультразвукового исследования почек в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием (ЦДК) и доплерографией (ДГ) почечных сосудов по показателям, полученных с последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий.

Всем больным проводилось суточное мониторинг артериального давления (СМАД) с оценкой среднего значения АД: систолического (САД), диастолического (ДАД), индекса времени (ИВ); суточного индекса (СИ).

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью прикладного комплекта программ Microsoft Office с использованием электронных таблиц Excel, программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США), включающие все основные виды системного анализа и позволяющая отбирать и анализировать требуемое количество переменных. Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы параметрический метод и непараметрический ранговый метод.

III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты инсулинотерапии проведенная с целью профилактики диабетической нефропатии

Одной из основных задач современной диабетологии является оптимизация терапевтических подходов, которые позволили бы повысить как медицинскую, так и экономическую эффективность лечения СД II типа и специфических осложнений заболевания.

Отсутствие этиопатогенетических методов лечения СД II типа до настоящего времени позволяет говорить лишь об эффективности заместительной терапии на протяжении всей жизни пациента. Основной целью данной терапии является предотвращение осложнений и неотложных состояний. При этом сегодня уделяется большое внимание формированию качества жизни, удовлетворяющего как самого пациента, так и его окружение. Наряду с ранней диагностикой, выбор оптимальных методов лечения значительно уменьшает риск развития, специфических осложнений диабета, в том числе диабетической нефропатии.

Высокое качество применяемых препаратов инсулинов является одним из наиболее важных условий лечения СД. Помимо инсулинотерапии, лечение СД II типа складывается из следующих основных факторов: диета, физические нагрузки, обучение самоконтролю и проведение его в домашних условиях, психологическая помощь. Каждый из этих факторов является необходимым звеном в цепи терапевтических мероприятий. Все это требует наиболее пристального внимания специалистов-эндокринологической службы к проблемам лечения СД. От успешного их решения зависит состояние здоровья больных СД в популяции в целом.

Непосредственной целью инсулинотерапии является максимально возможная имитация физиологического профиля инсулиновой секреции и достижение, таким образом, близких к норме показателей углеводного обмена. Конечная цель инсулинотерапии — предотвращение поздних осложнений СД

или по крайней мере снижение риска и сроков их развития наряду с улучшением качества жизни пациентов.

Исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) показали, что у большинства пациентов с СД II типа достижение метаболической компенсации путем интенсивного управления заболеванием уменьшает риск и прогрессирование сосудистых осложнений СД.

В ходе настоящего исследования мы изучали эффективность различных видов инсулинотерапии в профилактике ДН. Был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов с СД II типа с помощью препаратов инсулина человека и аналогов инсулина (гларгин, аспарт).

В условиях специализированного эндокринологического центра под наблюдением в течение 3-х лет находились 53 пациента в возрасте 14-51 лет. Больные были разделены на 2 группы (рис. 2):

1-группа - 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин), которые получали лечение препаратами инсулина человека в режиме многократных инъекций.

2-группа - 29 пациента (12 мужчин и 17 женщин), которым заместительную терапию проводили с помощью интенсифицированной схемы аналогами инсулина продленного и короткого действия (гларгин, аспарт).



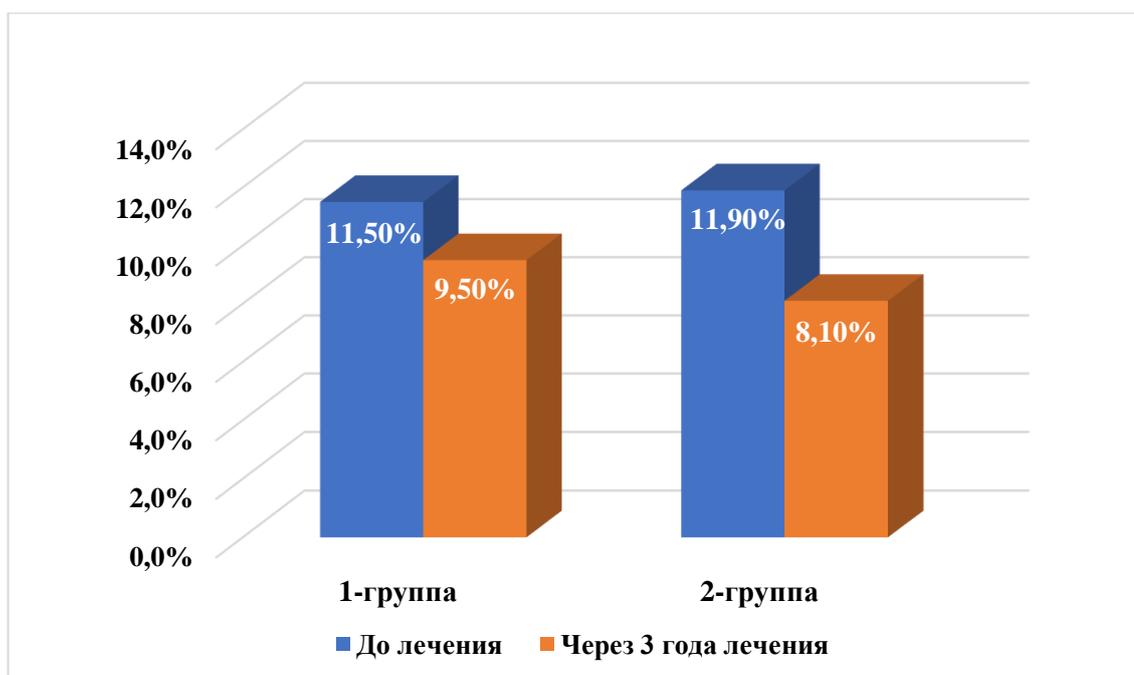
Рисунок 2. Распределение пациентов по полу

На момент начала наблюдения в исследуемых группах не было пациентов с ДН. Следует отметить, что на момент начала исследования целевые значения метаболических показателей СД по уровню HbA1c (<7,6%, ISP AD; 2000) наблюдались у незначительной части пациентов. В 1-й и 2-й группах наблюдения их соотношение составило 6,7 и 9,3% соответственно. В дальнейшем контроль компенсации проводился 1 раз в 3 месяца, исследование МА — дважды в год.

Согласно полученным через 3 года данным, при лечении больных с СД II типа, как препаратами человеческого инсулина, так и аналогами инсулина, удалось добиться увеличения частоты достижения целевых значений HbA1c.

Результаты 3-летнего динамического наблюдения показали, что применение аналогов инсулина при лечении пациентов 2-й группы позволило достичь удовлетворительной компенсации ДН у довольно значительного числа больных. Так, исходное количество пациентов с целевыми значениями метаболических показателей СД по уровню HbA1c с 9,3% увеличилась до 23,2%. У пациентов 1-й группы, которые использовали препараты инсулина человека, частота достижения целевых значений уровня HbA1c оказалась ниже и составила 13%.

То есть результаты наблюдения свидетельствуют о существенно более низкой эффективности проведенного лечения в данной группе больных по сравнению со 2-й группой. При этом в обеих группах не имелось достоверных отличий в исходных показателях уровня HbA1c ($p > 0,05$) (рис. 3).



Примечание; Достоверность различий в группах наблюдения: $p < 0,05$

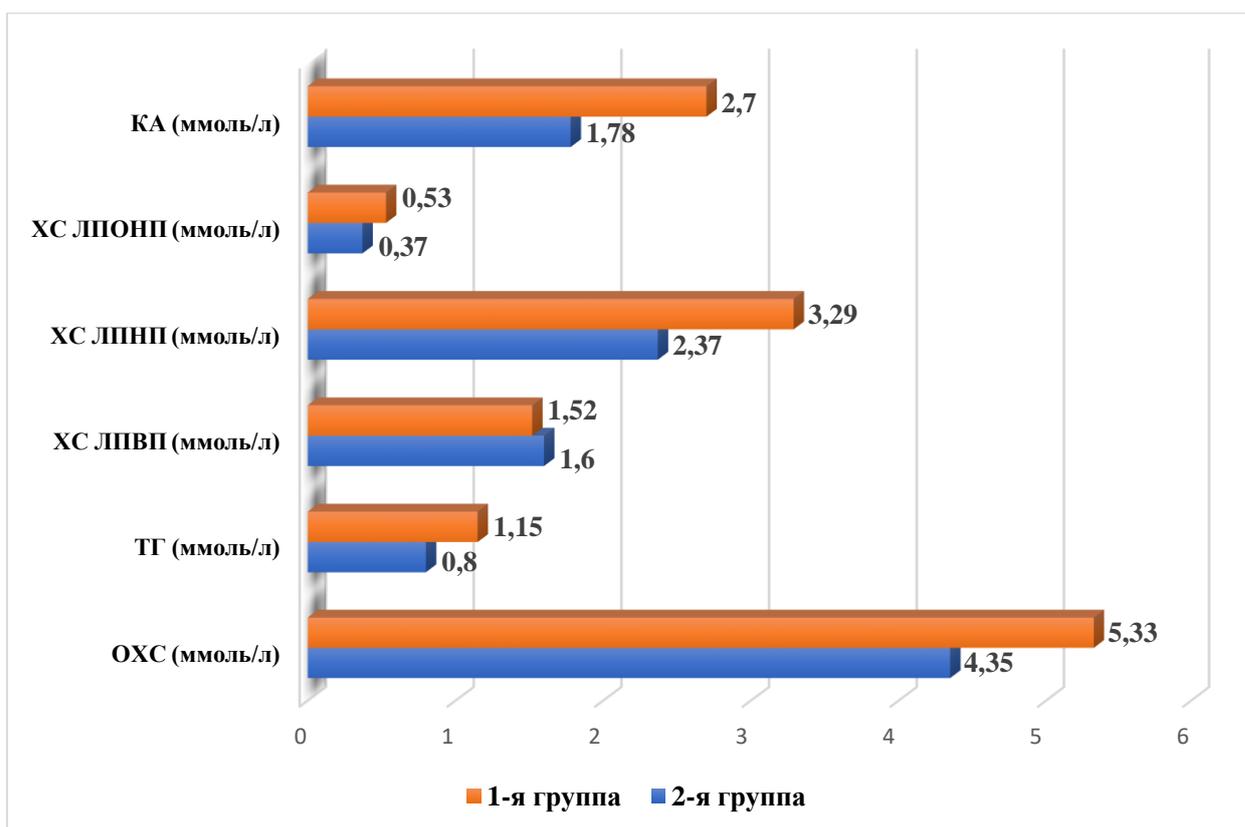
Рисунок 3. Динамика изменений уровня HbA1c в 1-й и 2-й группах

Как видно из диаграммы, у пациентов 2-й группы средний показатель уровня HbA1c после проведенного лечения аналогами инсулина уменьшился с $11,9 \pm 1,2$ до $8,1 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$).

В 1-й группе пациентов средний показатель уровня гликированного гемоглобина после лечения препаратами инсулина человека составил $9,5 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) при исходном значении $11,5 \pm 1,6$. Хотя в данном случае также отмечается улучшение показателя уровня гликированного гемоглобина, однако достигнутый результат лечения препаратами человеческого инсулина выглядит менее значительным в сравнении с итогами терапии аналогами инсулина у пациентов 2-й группы.

По окончании 3-летнего динамического наблюдения больных 1-й и 2-й групп были измерены показатели липидного спектра сыворотки крови пациентов с целью получения дополнительных данных для оценки более высокой эффективности терапевтического лечения аналогами инсулина.

Как видно из рис. 4, у пациентов 2-й группы практически, все перечисленные выше показатели выглядят более удовлетворительными.



Примечание: Достоверность различий в группах сравнения: * $p > 0,05$

Рисунок 4. Характеристика показателей липидного спектра по результатам динамического наблюдения в группах сравнения

Как свидетельствует анализ показателей липидного спектра сыворотки крови, существенное влияние на них оказывал уровень компенсации СД. При неудовлетворительном гликемическом контроле показатели ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и КА у пациентов были более высокими, а уровень ЛПВП более низким в сравнении с пациентами, имеющими удовлетворительные показатели уровня HbA1c ($p < 0,05$).

За весь период наблюдения частота выявления случаев ДН в стадии МА у подростков, получавших лечение препаратами человеческого инсулина, составила 9,7% и была более высокой по сравнению с группой больных, использовавших аналоги инсулина 6,0% ($p < 0,05$) (рис. 5).

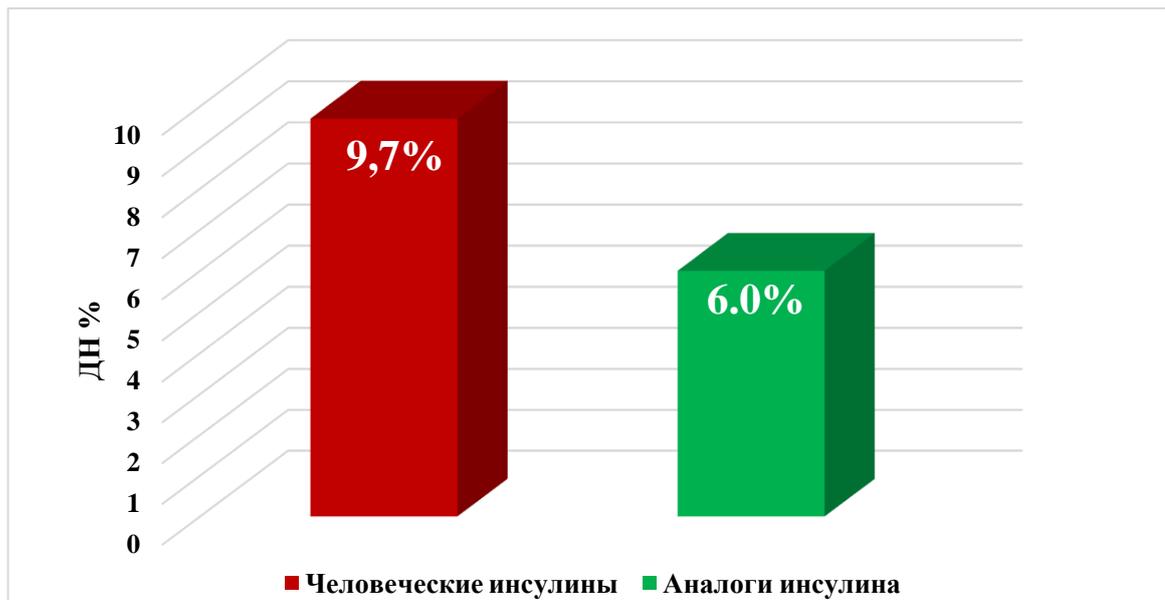


Рисунок 5. Частота выявления новых случаев ДН после лечения человеческими инсулинами и аналогами инсулина (результаты 3-летнего наблюдения)

Полученные результаты подтверждают данные исследований, свидетельствующие о высокой эффективности инсулиновых аналогов в достижении близких к целевым значениям показателей углеводного обмена, профилактике ДН при СД II типа у детей и подростков.

Согласно, последним рекомендациям Международного общества по диабету (ISPAD), в качестве целевого уровня HbA1c <7,5% у пациентов с СД. Однако на практике достичь, таких показателей чрезвычайно трудно, особенно у пациентов младшего возраста с лабильным течением заболевания, в связи, с чем возникает необходимость патогенетической нефропротективной терапии.

3.2. Оптимизация применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с целью профилактики прогрессирования диабетической

нефропатии

В настоящее время в большинстве научных исследований установлено, что терапия ДН ингибиторами АПФ представляет собой приоритетный метод лечения ДН, начиная со стадии МА. Предпочтение данной группы препаратов в лечении уже ранних, доклинических стадий ДН обусловлено, главным образом, его нефропротективным эффектом. Известно, что ингибиторы АПФ способны нормализовать не только системную, но и внутри клубочковую гипертензию. Уникальность органопротективных свойств данной группы препаратов позволяет использовать их для профилактики прогрессирования и лечения нефропатии при нормальном уровне системного АД, что является важной характеристикой при выборе средств патогенетической терапии ДН у подростков.

Проведены десятки многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, доказывающих эффективность различных препаратов группы ингибиторов АПФ в терапии ДН. Однако в цитируемых источниках недостаточно данных, касающихся научно обоснованного подхода к индивидуальному подбору патогенетической терапии ДН в стадии МА.

В ходе нашего исследования была проанализирована эффективность снижения суточной МА у 33 больных с ДН в стадии МА. Больные получали ингибиторы АПФ в рекомендуемых субпрессорных дозах в течение 3-6 месяцев. Использованы препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл), карбоаксильную группу (эналаприл, рамиприл). Результаты эффективности снижения альбуминурии оценены через 1, 3 и 6 месяцев (рис.6).

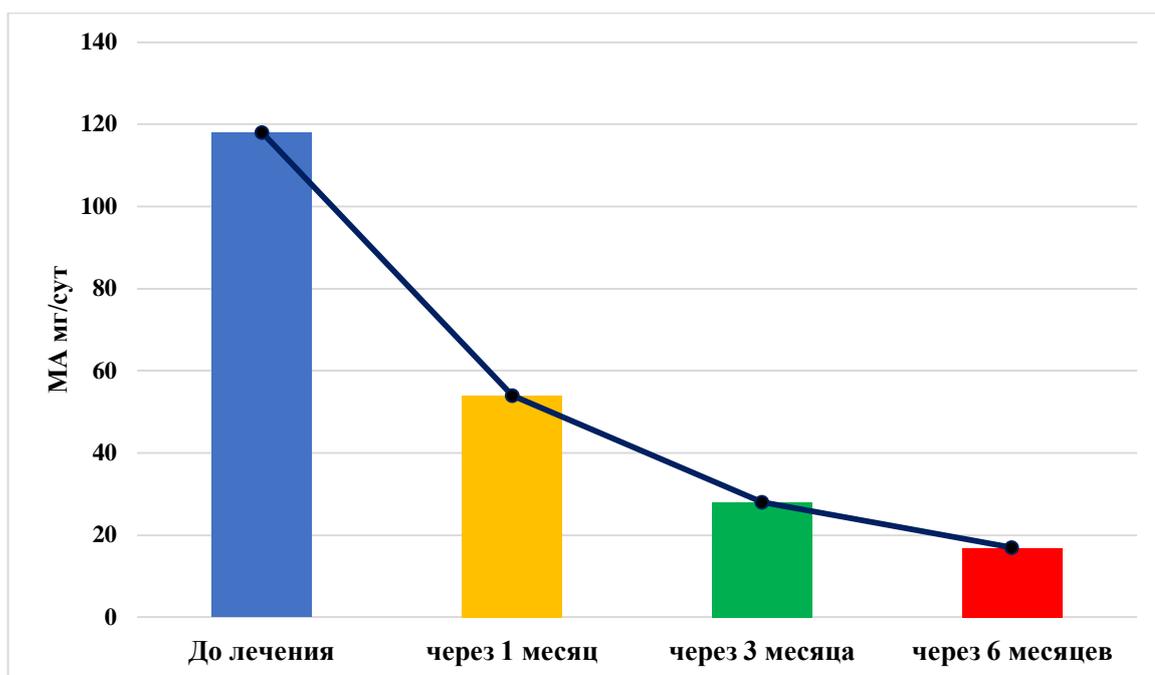


Рисунок 6. Динамика снижения МА после 1, 3 и 6 месяцев лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента больных с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии

Через 1 месяц лечения в исследуемой группе было достигнуто достоверное снижение суточной альбуминурии ($p < 0,05$). Эффективность снижения МА была различной у отдельных пациентов. У 25 больных отмечено уменьшение МА, из них у 17 пациентов — полная нормализация показателя МА (менее 30 мг/сут). У 7 пациентов суточная потеря белка уменьшилась, оставаясь патологической, и у 1-го после 1 месяца лечения ингибиторами АПФ суточная альбуминурия осталась на прежнем уровне.

Анализ результатов показал, что наиболее эффективное снижение МА отмечается у лиц с исходно меньшими, показателями суточной альбуминурии. Так, у больных с МА до лечения в пределах 100 мг/сут ($89 \pm 9,26$) отмечалось достоверное снижение показателя до $23,31 \pm 7,33$ уже после одного месяца терапии ($p < 0,05$). В группе пациентов с МА более 100 мг/сут ($123,01 \pm 11,01$) снижение показателей МА в течение аналогичного периода лечения также было статистически достоверным ($p < 0,05$). При этом показатель МА оставался патологическим в данной исследуемой подгруппе ($56,25 \pm 8,63$). Через 3 месяца терапии, у основного числа пациентов ($n=25$) были достигнуты значения

альбуминурии в пределах референтных значений нормы, в большинстве случаев ($n=24$) достигнуто полное отсутствие альбумина в моче. Всего 20 подросткам с показателями $МА > 30$ мг/сут, лечение было продолжено до 6 месяцев по объективным показаниям (патологическая МА). Следует отметить, что статистически значимых различий снижения альбуминурии при использовании курсов ингибиторов АПФ в течение 3 и 6 месяцев выявлено не было ($p > 0,05$) (рис 9). Полученные данные позволяют сделать вывод, что длительность курса лечения (3 или 6-, месяцев) препаратами данной группы необходимо решать индивидуально в каждом клиническом случае.

В ходе дальнейшего обследования через 3, 6, 12 месяцев после завершения курса терапии ингибиторами АПФ был проведен контроль лечения у 22 пациентов. «Рецидив» МА (более 30 мг/сут) через 3 месяца выявлен у 14 % ($n=3$) пациентов; через 6 месяцев — у 77% ($n=17$), спустя 12 месяцев — 9% ($n=2$) (рис. 7).

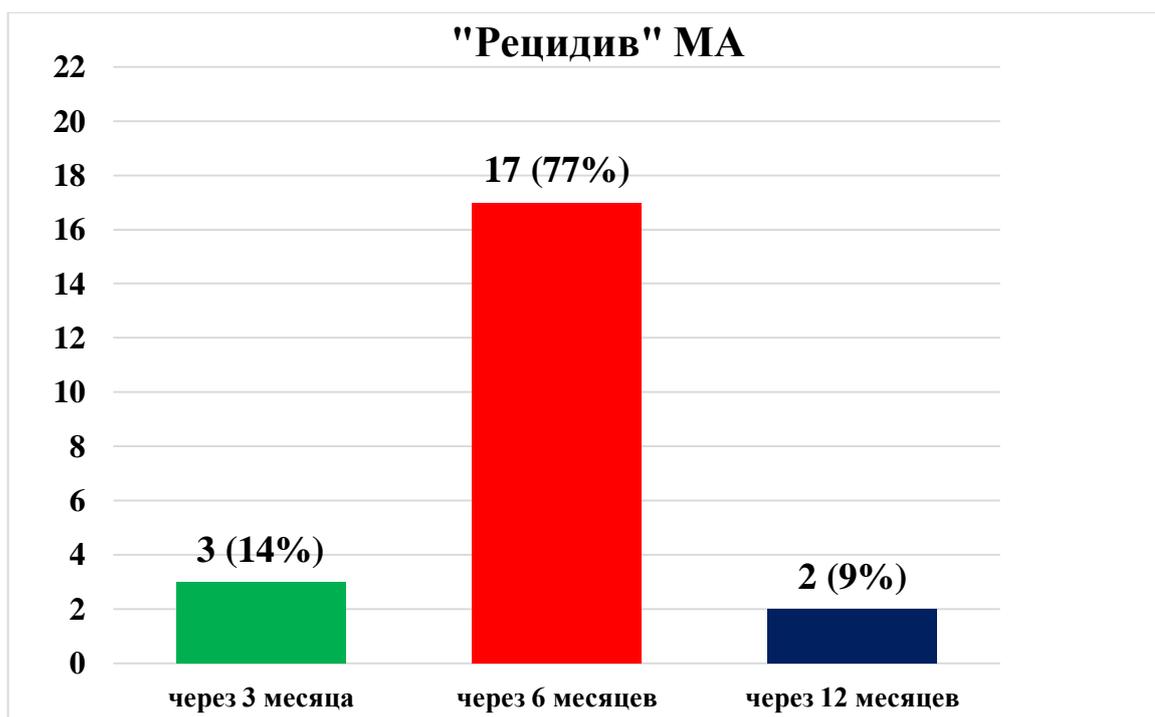


Рисунок 7. Контрольное лечение у 22 пациентов после завершения курса терапии.

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению, что оптимальными для больных с ДН в стадии МА являются 3-6-месячные систематические курсы применения ингибиторов АПФ в

субпрессорных дозах при регулярном контроле уровня экскреции альбумина с мочой не реже 1 раза в 3 месяца. В случае выявления патологической экскреции альбумина в моче (более 30 мг/сут) больные нуждаются в назначении повторного курса лечения по сроку больше или равному предыдущему. Подобная тактика патогенетической терапии ингибиторами АПФ способствует профилактике прогрессирования ДН в стадии МА до клинически выраженной стадии данного осложнения (протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией почек).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия приложены значительные усилия исследователей по изучению одного из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных специфических осложнений диабета – ДН. При этом нефропатия при СД заняла лидирующие позиции среди причин терминальной почечной недостаточности, корригируемой эфферентными видами терапии. Причинами объективно имеющегося роста принято считать следующие:

- 1) истинное увеличение частоты СД в общей популяции;
- 2) удлинение жизни больных СД благодаря современным видам инсулинотерапии; эффективное лечение таких тяжелых осложнений, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца;
- 3) все более широкая отмена ограничений для лечения этих больных диализом или проведением трансплантации-почки.

Существует также менее оптимистичная точка зрения, предполагающая, что неудовлетворительные результаты профилактики и лечения ДН связаны со сложностью патогенеза, длительным бессимптомным течением, поздней диагностикой и началом терапии данного осложнения. В связи с этим актуальным является решение задач по исследованию наиболее ранних проявлений нефропатии, патогенетические основы которых при диабете II типа закладываются в детском возрасте.

В нашем исследовании уровень HbA_{1c} в группах подростков с ДН и без нефропатии, а также в индивидуальных пробах был выше известных значений нормы.

Однако значения уровня HbA_{1c} на ранних сроках после манифестации СД, преимущественно в дебюте были существенно выше в группе пациентов с ДН по сравнению с больными без диабетического поражения почек.

Проведенные ранее исследования показывают, что наряду с гипергликемией, дислипидемия является самостоятельным патогенетическим фактором развития и прогрессирования ДН. В проведенных работах установлено существование аналогии между процессом формирования

нефросклероза и механизмом развития атеросклероза сосудов при СД II типа у пациентов.

Наши данные позволили дать ответ на вопрос о состоянии этой стороны работы почки не только при сахарном диабете, но и при осложнении развивающейся диабетической нефропатии. У пациентов с ДН на стадии МА реабсорбция осмотически свободной воды была ниже, чем на ранних сроках основного заболевания. Этот факт имел существенное значение, он указывал на постепенное вовлечение мозгового вещества почки в патологический процесс при сохраняющейся эффективности работы системы осмотического концентрирования мочи.

Известно, что при прогрессировании ДН уменьшается скорость клубочковой фильтрации, снижается количество функционирующих нефронов, нарастает гломерулосклероз – все это имеет значение для реализации способности почек к осмотическому концентрированию.

Таким образом, изменение осмотического концентрирования и вызванного им уменьшения реабсорбции осмотически свободной воды является ранним диагностическим признаком изменения работы мозгового вещества почек при СД II типа.

Чрезвычайно значимыми являются результаты исследований, проведенных в последние 20 лет. Они убедительно доказали, что МА является не только фактором риска прогрессирования ДН, но и предиктором заболеваний сердца. При СД II типа МА также ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью. По данным проспективного исследования FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy study), наличие МА ассоциировано с увеличением уровня общей смертности больных СД II типа в 2,8 раза.

Согласно имеющимся научным данным и клиническим наблюдениям, развитие и быстрота прогрессирования ДН далеко не всегда коррелируют с уровнем компенсации углеводного обмена, длительностью и (или) проводимым лечением. У ряда больных с СД II типа диабетическое поражение почек развивается достаточно рано на фоне хорошей и удовлетворительной

компенсации, у других пациентов почки остаются интактны после - 40 лет плохо компенсированного диабета.

В нашем исследовании проведено сравнение эффективности препаратов человеческого инсулина и аналогов инсулина для достижения компенсации нарушенного углеводного и липидного обмена, с целью уменьшения частоты осложнения СД, в том числе ДН. Применение аналогов инсулина в комплексном лечении подростков с СД II типа в течение 3 лет привело к значительному увеличению числа пациентов с удовлетворительной компенсацией заболевания. Наиболее существенными являются полученные нами данные за период 3-летнего наблюдения частота выявления случаев ДН у пациентов, получавших лечение препаратами человеческого инсулина, оказалась значимо более высокой по сравнению с группой больных, использовавших аналоги инсулина. Полученные результаты подтверждают данные исследований, свидетельствующие о высокой эффективности инсулиновых аналогов в достижении близких к целевым значениям показателей HbA_{1c}, способствующих профилактике специфических осложнений СД II типа.

Приоритетными средствами патогенетической терапии ДН длительное время являются ингибиторы АПФ, которые как выявлено в клинических исследованиях диабета, оказывают специфическое нефропротективное влияние на функцию почек, уменьшая трансгломерулярное давление. Было установлено снижение альбуминурии у пациентов с ДН и «недиабетических» нефропатиях при применении ингибиторов АПФ. В течение последних десятилетий препараты группы ингибиторов АПФ стали стандартными средствами первого выбора в терапии как ранних, так и клинических стадий ДН.

ВЫВОДЫ

1. К неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, следует отнести высокую степень > хронической гипергликемии, более высокие значения гликированного гемоглобина на ранних сроках диабета (HbA1c >9%).

2. Транзиторная суточная микроальбинурия является неблагоприятным показателем клубочковой дисфункции при прогнозировании ранней стадии диабетической нефропатии при сахарном диабете II типа.

3. Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом II типа основана на применении на доклинической стадии данного осложнения повторных систематических курсов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сулодексида при условии компенсации нарушенного углеводного обмена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В системе метаболического контроля пациентов с сахарным диабетом рекомендуется учитывать показатели хронической гипергликемии, главным образом, на ранних сроках развития диабета. Наиболее значимым профилактическим мероприятием по развитию диабетической нефропатии является компенсация нарушенного углеводного и липидного обмена при сахарном диабете II типа.

2. При прогнозировании развития диабетической нефропатии с сахарным диабетом II типа следует учитывать факты транзиторной суточной микроальбуминурии.

3. В систему профилактики и лечения диабетической нефропатии в стадии микроальбуминурии рекомендуется поддержание компенсации углеводного и липидного обмена, применение 3-6 месячных систематических курсов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, применения дополнительных методов патогенетической терапии по показаниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, Sixth edition Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014. <http://www.idf.org>
- 2 Beagley J., Guariguata L., Weil C., Motala A.A. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. //Diabetes research and clinical practice. – 2014. – Vol. 103, № 2. – P. 150-160.
- 3 Global status report on noncommunicable diseases 2014. - Geneva: World Health Organization, 2012.
- 4 Wild S., Roglic A., Green R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P.1047-53.
- 5 Разработка научно-обоснованных предложений по укреплению здоровья населения на уровне ПМСП: отчет о НИР (заключительный) / АО «Нац. Центр научно-техн. информ.»: рук. Тулебаев К.А.; исполн.: Слажнева Т.И. – Алматы, 2007. – 239 с. - № ГР 0106РК01207
- 6 Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 61/225. Всемирный день борьбы с диабетом. <http://www.diafond.kz> 18.01.2007 7 Майкл Холл, Энн-Мари Фелтон Сент-Винсентская Декларация 20 лет спустя – борьбы с диабетом в XX веке //Диабет в обществе. – 2009. –54 (2). – С.42-43. 8 Глобальный план борьбы с диабетом 2011-2021. <http://www.diafond.kz> 9 Дроздова Е.А. Эпидемиология сахарного диабета и основные направления совершенствования диабетологической помощи населению на региональном уровне (на примере Амурской области): автореф. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2007. – С.18-19. 10 Venkat K.M., Narayan, Edward W. Gregg, Anne Fagot-Campagna, Engelgau M.M., Vinicor F. Diabetes - a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem // Diabetes Res ClinPract. – 2000. Vol. 50. -P.77–84 11 Bulletin of the World Health Organization. – 1987. - №65 (6). – P. 897– 903. 12 Туякбаева А.С. Состояние проблемы и пути профилактики сахарного диабета //Центрально-Азиатский журнал по

общественному здравоохранению. - 2012. - Т. 11, №2. – С.8-13
Центрально-Азиатский диабетологический форум 2015 года // Здоровье Казахстана
медицинская газета. – 2015. - №3(34). – С.52-56
14 Диабет «Стоит» стране около 10 млрд. тенге в год. <http://www.diafond.kz>
15 Днепров Е.В. Совершенствование организации амбулаторно-поликлинической помощи
больным сахарным диабетом типа 2: автореф. ... канд. мед. наук. – Москва, 2002. – 26 с.
126
16 Кулкаева Г.У. Перспективы развития первичной медико-санитарной помощи в Республике Казахстан. <http://www.ksph.kz>
17 Villagra V.G., Ahmed T. Effectiveness of a Disease Management Program for Patients with Diabetes // Health Affairs Journal. – 2004. – Vol.23, № 4. – P. 255-266
18 World Health Organization. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1 Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Management, 2003. <http://www.who.int>
19 Guariguata L., Whiting D., Weil C., Unwin N. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com>
20 Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2011 and 2030 // Diabetes research and clinical practice. – 2011. – Vol.94, № 3. – P.21.
21 Mathers C., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoSMed. – 2006. – Vol.3, № 11. – P. 442
22 IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org>
23 Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011. – Т.14, №1. – С.18
24 Дроздова Е.А. Эпидемиология сахарного диабета и основные направления совершенствования диабетологической помощи населению на региональном уровне (на примере Амурской области): автореф. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2007. – 19с.
25 Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми

заболеваниями 2007–2012 годы» // Сахарный диабет. – 2013. – Т.16, № 2S: Спец. выпуск 2. – С. 48. 26 Мураталина А.Н. Сахарный диабет в мегаполисе: частота, качество лечения, осложнения (на примере г. Алматы): дисс. канд. ... мед. наук. - Алматы, 2010. – С.90 27 Florez H.J., Sanchez A.A., Marks J.B. Type 2 diabetes. <https://link.springer.com> 28 Global report on diabetes World Health Organization 2016. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents> 29 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 1. – P. 76–79. 30 Crandall J.P., Knowler W.C., Kahn S.E., et al. The prevention of type 2 Diabetes // Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 4, № 7. – P. 382–393. 31 International Diabetes Federation. Eyes on Diabetes. <https://www.idf.org/> 14 November 2017 32 Сабанов В.И., Грибина Л.Н., Дьяченко Т.С., Бердник Е.Ю. Субъективная оценка больными сахарным диабетом типа 2 состояния своего здоровья и деятельности диabetологической службы // Волгоградский научномедицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 6-9 33 Iglay K., Hannachi H., Howie P.J. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus // Journal Current Medical Research and Opinion. – 2016. – Vol.32, № 7. – P. 1243-1252 34 Al-Saeed A.H., Constantino M.I., Molyneaux L. An Inverse Relationship between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes // Diabetes Care. - 2016. – Vol. 39, № 5. – P. 823-829 35 Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2002. - Vol. 25, №1. - P. 28-32 36 National Diabetes Education Program. Redesigning the health care team: Diabetes management and lifelong management. <https://www.niddk.nih.gov> 5.05.2017. 37 Renders C.M., Valk G.D., Griffin S., et al. Interventions to improve the Management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, № 10. – P. 1821-1833 38 Bodenheimer T., Wagner E.H., Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, part 2 // JAMA. – 2002. – Vol. 288, P. 1909-1914 39 Постановление Правительства Республики

Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы: утв. 15 октября 2018 года, № 634. <http://online.zakon.kz> 40 Тажиева А.Е., Резник В.Л. Заболеваемость населения сахарным диабетом 2 типа как социальная проблема Казахстана // Матер. междунар. науч. конф. XIV Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы развития экономики и профессионального образования в современном обществе». - Екатеринбург: 2017. - С. 71-74 41 World Health Organization – Diabetes country profiles, 2016. <http://www.who.int/diabetes> 42 Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. - С.104-112 43 Даниярова Л.Б., Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Ташманова А.Б., Шыман Ж.Ж. Актуальность проведения эпидемиологических исследований по распространенности сахарного диабета 2 типа и промежуточных гипергликемий в Казахстане // Медицина. – Алматы, 2016. № 9 (171). - С.52- 55 44 Report on the activities of the Diabetes Association of the Republic of Kazakhstan (DARK) for 2014. <https://www.idf.org> 45 Атлас Диабета IDF Седьмое издание 2015. <https://www.idf.org> 128 46 Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, №1. – С. 30-43 47 Хурцилава О.Г., Лучкевич В.С., Авдеева М.В., Филатов В.Н., Самодова И.Л. Общемировые и российские тенденции развития кадровой политики в сфере здравоохранения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 123-132 48 Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году» // Статистический сборник. - Астана, 2016. - С. 358 49 ТОО «Мединформ». Заболеваемость все случаи (распространенность) сахарного диабета населения. <http://www.medinfo.kz> 50 Приказ № 145 от 16 марта 2011 года о внесении изменений в приказ и.о. Министра

здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения»: утв. 10 ноября 2009 года, № 685. <http://adilet.zan.kz> 51 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внедрении Программы управления хроническими неинфекционными заболеваниями в пилотных регионах: утв. 5 апреля 2013 года, № 211. <http://online.zakon.kz> 52 Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. О некоторых вопросах управления хроническими неинфекционными заболеваниями в рамках пилотного проекта: утв. 15 марта 2016 года, № 203. 53 Diabetes prevalence (% of population ages 20 to 79). International Diabetes Federation, Diabetes Atlas. <https://data.worldbank.org> 54 Kuh D., Ben-Shlomo Y., Lynch J., Hallqvist J., Power C. Life course epidemiology // *J Epidemiol Community Health*. 2003. – Vol. 57, № 10. - P. 778–783. 55 Derks I.P., Koster A., Schram M.T., Coen D.A., Stehouwer P.C., Dagnelie M., Bosma H. The association of early life socioeconomic conditions with prediabetes and type 2 diabetes: results from the Maastricht study // *International Journal Equity in Health*. – 2017. Vol. 16, № 1. – P. 61. 56 Funakoshi M., Azami Y., Matsumoto H., Ikota A., Ito K. et. al Socioeconomic status and type 2 diabetes complications among young adult patients in Japan // *PLoS One*. Tenth Anniversary. - 2017. – Vol.12, № 4. – P. 1-14 57 De Coster V.A. Challenges of type 2 diabetes and role of health care social work: a neglected area of practice // *Health Soc Work*. – 2001. – Vol. 26, № 1. – P. 26-37 58 Guidance National service framework: diabetes. <https://www.gov.uk> 10.06.2017 129 59 Greenfield S., Nicolucci A., Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries // *International Journal for Quality in Health Care*. – 2006. – Vol. 18, № 1. - P. 26-30 60 Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Health Policy Studies - Improving Value in Health Care: Measuring Quality. <http://www.oecd.org> 10.06.2017 61 The World Bank Group: The State of Health Care Integration in Estonia. Summary Report. 2015. <https://www.haigekassa.ee> 62 Van Loenen T., Faber M.J., Westert G.P., van den Berg M.J. The impact of primary care

organization on avoidable hospital admissions for diabetes in 23 countries // Scandinavian Journal of Primary Health Care. - 2016. - Vol. 34, №1. - P. 5-12. 63 OECD, Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care, in OECD Health Policy Studies. OECD Publishing: Paris. <http://www.oecd.org> 10.06.2017 64 Haw J.S., Narayan K.V., Ali M.K. Quality improvement in diabetes— successful in achieving better care with hopes for prevention // Annals of the New York Academy of sciences. – 2015. - Vol. 13, № 53. - P. 138–151. 65 Pihoker C., Forsander G., Wolfsdorf J., Klingensmith G.J. The delivery of ambulatory diabetes care: structures, processes, and outcomes of ambulatory diabetes care // *Pediatr Diabetes*. – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 609-620 66 Mutair A.A., Plummer V., O'Brien, A.P., Clerehan, R. Providing culturally congruent care for Saudi patients and their families // *Contemporary Nurse*. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 254-258. 67 Flood D., Douglas K., Goldberg V., Martinez B., Garcia P., Arbour M., A quality improvement project using statistical process control methods for type 2 diabetes control in a resource-limited setting // *International Journal for Quality in Health Care*. – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 593-601 68 Hinton W., Liyanage H., Govern A., Liaw S.T, Kuziemy C., Munro N. Measuring Quality of Healthcare Outcomes in Type 2 Diabetes from Routine Data: a Seven-nation Survey Conducted by the IMIA Primary Health Care Working Group. Primary Health Care Informatics Working Group Contribution to the Year Book of Medical Informatics 2017. <https://doi.org> 10.07.2017 69 Kringos D., Boerma W., Bourgueil Y. The strength of primary care in Europe: an international comparative study // *British Journal of General Practice*. – 2013. - Vol. 63, № 616. - P. 742-750. 70 Macinko J., Guanais F.C. Population experiences of primary care in 11 Organization for Economic Cooperation and Development countries // *International Journal for Quality in Health Care (IJQHC)*. - 2015. - Vol. 27, № 6. - P. 443-450 71 Schunk M., Reitmeir P., Rückert-Eheberg I.M., Tamayo T., Schipf S., et. al. Longitudinal change in health - related quality of life in people with prevalent and incident type 2 diabetes compared to diabetes - free controls // *PLoS One*. – 2017. - Vol.12., № 5. – P.1-14 130 72 Ali M.K., Singh K., Kondal D.,

Devarajan R., Patel S.A., Shivashankar R., Ajay V.S., Unnikrishnan A.G., Menon V.U. Effectiveness of a Multicomponent Quality Improvement Strategy to Improve Achievement of Diabetes Care Goals: A Randomized Controlled Trial // *Annals of Internal Medicine*. - 2016. - Vol. 20. P.399-408. 73 Lau I.T. Clinical Practice Guideline to Guide a System Approach to Diabetes Care in Hong Kong // *Diabetes Metab J*. - 2017. - Vol. 41. P.81-88. 74 Knesebeck O., Gerstenberger E., Link C., Marceau L., Roland M., Campbell S., Siegrist J., Cruppé W., McKinlay J. Differences in the diagnosis and management of type 2 diabetes in three countries (US, UK and Germany): results from a factorial experiment // *Medical Care*. 2010. - Vol. 48. P.321–326. 75 The Royal Australian College of General Practitioners. General practice Management of type 2 diabetes. <https://www.racgp.org>. 76 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations // *Diabetes Care*. - 2017. - Vol. 40, № 1. - P.6-10. 77 Stellefson M., Dipnarine K., Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review // *Preventing Chronic Disease*. - 2013. - Vol. 10. P.26. 78 Rossi M.C., Lucisano G., Comaschi M., AMD - QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study // *Diabetes Care*. - 2011. - Vol. 34. P. 347- 352. 79 The AMD Annals 2010 Working Group and Cimino A, Fava D., Giorda C.B et al. AMD Annals 2010: Quality Indicators in Diabetes Care in Italy. <http://infodiabetes.it> 12.07.2017 80 Erwin P., Wooltnuis K. Screening for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Library 2005 DOI: 10.1002/14651858.CD005266 <http://onlinelibrary.wiley.com> 81 Innovating diabetes care in Turkey. <http://www.novonordisk.com> 12.07.2017 82 Goldfracht M., Levin D., Peled O. Twelve - year follow-up of a population based primary care diabetes program in Israel // *International Journal of Quality Health Care*. - 2011. - Vol.23, № 6. - P.674–681. 83 Gillett M., Dallosso H.M., Dixon S. Delivering the diabetes education and self-management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis // *BMJ*.- 2010. - Vol. 34, № 1. - P.40-93 84 Chevreul K.,

Brigham K., Bouché C. The burden and treatment of diabetes in France // *Global Health*. - 2014. - Vol.10. P.6. 85 Muller G., Weser G., Schwarz P.E. The European perspective of diabetes prevention: The need for individualization of diabetes prevention. – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 352-357 131 86 Stock S.A., Redaelli M., Lauterbach K.W. Disease management and health care reforms in Germany: does more competition lead to less solidarity? // *Health Policy*. - 2007. - Vol. 80. P. 86–96. 87 Tuffs A. Chronic disease management programmes are criticised by doctors // *BMJ*. - 2002. - Vol. 325. P. 356 88 Glasgow R.E., Nelson C.C., Whiteside H., King D.K. Use of the Patient Assessment of Chronic Illness care (PACIC) with diabetic patients // *Diabetes Care*. - 2005. - Vol. 28. P.2655–2661. 89 Suija K., Kivisto K. Sarria-Santamera A. Kokko S., Liseckiene I., Bredehorst M., Jaruseviciene L., Papp R., Oona M., Kalda R. Challenges of audit of care on clinical quality indicators for hypertension and type 2 diabetes across four European countries // *Family Practice*. - 2015. - Vol. 32. P. 69-74. 90 Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиникостатистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. - 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41. 91 Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions // *Diabetes Care*. - 2017. - Vol. 40, № 1. - P. 4-5. 92 Harney F. Diabetic retinopathy // *Medicine*. - 2006. - Vol. 3. P. 95-98. 93 Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // *Diabetes care*. - 2004. - Vol. 28. P. 2130-2135. 94 Seshasai R.K, Kaptoge S., Thompson A. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *The New England Journal of Medicine*. - 2011. - Vol. 364, № 9. - P. 829-841. 95 Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and metaanalysis // *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. - 2013. - Vol. 13. P. 192-207. 96 Regidor E., Franch J., Seguí M. et al. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults // *Diabetes Care*. - 2012. - Vol. 35. P. 2503- 2509. 97 Luijckx H., Schermer T., Bor H. et al.

Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study // BMC Medicine. - 2012. - Vol. 10. P. 128. 98 Teljeur C., Smith S.M., Paul G., Kelly A., O'Dowd T. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes // The European journal of general practice. - 2013. - Vol. 19. P. 17-22. 99 Shamshirgaran S.M., Mamaghanian A., Aliasgarzadeh A. et al. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control // BMC Endocrine Disorders. - 2017. - Vol. 1. P. 25. 132 100 Clarke P, Leal, J, Kelman C., Smith M., Colagiuri S. Estimating the cost of complications of diabetes in Australia using administrative health-care data // Value in Health. - 2008. - Vol. 2. P. 199-206. 101 Pelletier E.M., Smith P.J., Boye K.S. et al. Direct medical costs for type 2 diabetes mellitus complications in the US commercial payer setting: A resource for economic research // Applied Health Economics and Health Policy. - 2008. - Vol. 2, № 3. - P. 103-112. 102 Gandra S.R., Lawrence L.W., Parasuraman B.M. et al. Total and component health care costs in a non-medicare HMO population of patients with and without type 2 diabetes and with and without macrovascular disease // Journal of Managed Care Pharmacy. - 2006. - Vol. 7. P. 546-554. 103 Alonso-Moran E., Orueta J.F., Fraile Esteban J.I. et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country // BMC Public Health. - 2014. - Vol. 14. P. 1059. 104 Салко О.Б., Богдан Е.Л., Шепелькевич А.П., Щавелева М.В., Ярош Е.А. Распространенность хронических осложнений сахарного диабета в Республике Беларусь (по данным Республиканского регистра «Сахарный диабет») // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. - 2016. - №5. С. 31-34. 105 Беркинбаев С.Ф., Джунусбеков Г.А., Даньярова Л.Б. и др. Эпидемиологические аспекты и распространенность факторов риска сахарного диабета 2-го типа среди жителей г. Алматы и Алматинской области Республики Казахстан // Международный эндокринологический журнал. - 2016. - №6. С. 28-34. 106 Sliwinska-Mosson M., Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications // Diabetes and Vascular Disease Research. - 2017. - Vol. 4. P. 265-276. 107 Левит Ш., Филиппов

Ю.И., Горельшев А.В. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию // Сахарный диабет. - 2013. – Т.16, № 1. - С. 91-102. 108 Hemmingsen B., Lund S.S., Gluud C. et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2011. - Vol. 6. 109 Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials // Lancet. - 2009. - Vol. 373. P.1765-1772. 110 Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 112 с. 111 OECD (2018), Обзоры систем здравоохранения: Казахстан 2018, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org> 133 112 Тажиева А.Е., Резник В.Л., Гржибовский А.М. Организация первичной медико-санитарной помощи больным сахарным диабетом 2 типа в отдельных странах-членах организации экономического сотрудничества и развития // Наука и здравоохранение. - 2017. - №5. - С. 88-98 113 ТОО «Мединформ» Медицинская статистика. Заболеваемость (2006-2015) <http://www.medinfo.kz/dps3.do> 114 Официальный интернет - ресурс города Алматы <http://www.almaty.gov.kz/page.php>; <https://online.zakon.kz> 115 Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека. – 2014. - № 2. – С. 51-57 116 Харькова О.А., Гржибовский А.М. Сравнение одной и двух несвязанных выборок с помощью пакета статистических программ СТАТА: параметрические критерии // Экология человека. – 2014. - № 3. – С. 57-61 117 Холматова К. К., Гржибовский А. М. Панельные исследования и исследования тренда в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. - 2016. - № 10. - С. 57-64. 118 Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. - 2016. - № 1. С. 57–64. 119 Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного

обеспечения Statistica и SPSS // Наука и Здоровоохранение. - 2017. - № 2. - С. 5-33. 120 Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и **SPSS // Наука и Здоровоохранение. - 2017. - № 1. - С. 7- 36.**