

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.61-02:616.379-008.64

**Смирнов И.Е.<sup>1</sup>, Кучеренко А.Г.<sup>1</sup>, Смирнова Г.И.<sup>2</sup>, Бадалян А.Р.<sup>3</sup>****ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ**

<sup>1</sup>Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2; <sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

*В обзоре представлены современные данные о базовых механизмах развития и прогрессирования диабетической нефропатии (ДН), которые одинаковы при обоих типах сахарного диабета (СД). Однако при СД 2-го типа выявлены дополнительные факторы повреждения, такие как ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, способствующие формированию ДН и терминальной почечной недостаточности. Показано, что развитие ДН при СД проходит несколько этапов — от доклинических структурных повреждений почек в первые годы болезни до диффузного или узелкового гломерулосклероза через 15–20 лет течения СД. Ранним маркером ДН является микроальбуминурия (МАУ). Активное лечение ДН на стадии МАУ приводит к регрессии и ремиссии лабораторных признаков ДН у 40–50% больных уже через 2 года лечения. Прогностическими факторами ремиссии ДН являются жесткий контроль гликемии, контроль артериальной гипертензии, особенно в случае применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Обратное развитие морфологических изменений ткани почек при ДН возможно лишь при длительном (более 10 лет) поддержании нормогликемии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет у детей; диабетическая нефропатия; гломерулосклероз; микроальбуминурия; контроль гликемии; гликированный гемоглобин.

**Для цитирования:** Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (4): 43–50.

Smirnov I. E.<sup>1</sup>, Kucherenko A. G.<sup>1</sup>, Smirnova G. I.<sup>2</sup>, Badalyan A. R.<sup>3</sup>

**DIABETIC NEPHROPATHY**

<sup>1</sup>Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

<sup>3</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1, Ostrovitianova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

*In the review there are presented current data on basic mechanisms of the development and progression of diabetic nephropathy (DNP), which are the same in both types of diabetes mellitus (DM). However, in type 2 diabetes there have been revealed such additional factors for the damage as obesity, dyslipidemia, hyperuricemia, which contribute to the formation of DNP and end-stage renal failure. It is shown that the development of DNP in DM was shown to pass through several stages - from pre-clinical renal structural damages in the early years of the disease to diffuse or nodular glomerulosclerosis after 15-20 years of the course of DM. An early marker of DM is microalbuminuria (MA). The active treatment of DNP at the MA stage leads to regression and remission of laboratory signs of DNP in 40-50% of patients in as little as 2 years of the management. The prognostic factors of remission of DNP are the tight glycaemic control, control of hypertension, especially in the case of the use of blockers of the renin-angiotensin system. Regression of morphological changes in the kidney tissue in DNP is possible only if long-term (over 10 years) maintaining normoglycemia.*

**Key words:** diabetes mellitus in children; diabetic nephropathy; glomerulosclerosis; microalbuminuria; glycaemic control; glycated hemoglobin

**Citation:** Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(4): 43–50. (In Russ.)

Всемирная организация здравоохранения официально признала диабет неизлечимым заболеванием на современном уровне медицинской науки и клинической практики, возлагая на самого больного плату за ответственное отношение к своему здоровью. Можно полагать, что глобальный переход человечества к драматически оторванному от природы образу жизни, закономерно порождающему диабет, оплачивается столь мощной биологической встряской всей планетарной популяции [1–3]. Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из самых серьезных осложнений сахарного диабета (СД), приводящим к ранней инвалидности и смерти больных от терминальной почечной недостаточности [3, 4]. Распространенность

ДН непрерывно увеличивается, что происходит в результате взаимодействия генетических и средовых факторов у больных как с 1-м, так и со 2-м типом СД [1, 5].

ДН как форма патологии при СД характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов [4–7]. Сегодня чаще используется термин «диабетическая нефропатия», поскольку термин «диабетический гломерулосклероз» отражает уже далеко зашедшие морфологические изменения [8–10].

Принято выделять три стадии ДН: стадию микроальбуминурии (МАУ); стадию протеинурии с сохранной функцией почек и стадию хронической почечной недостаточности (ХПН) [2, 9]. При этом установлено, что только на этапе МАУ (так называемая немая стадия) возможно предотвращение прогрессирования

**Для корреспонденции:** Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru

патологии почек и предупреждение развития ХПН [3, 6–9].

Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности СД, эта зависимость более изучена при СД 1-го типа (инсулинзависимый), за счет более точного определения дебюта [12]. Частота развития ДН у больных с длительностью диабета 1-го типа до 10 лет составляет 5–6%, до 20 лет – 20–25%, до 30 лет – 35–40%, до 40 лет – 45%, максимальный пик развития ДН приходится на сроки от 15 до 20 лет существования СД [5, 6, 9, 13]. При СД 2-го типа установлена такая же зависимость частоты ДН от длительности СД [14].

Формирование поражения почек при СД и развитие ДН является непрерывно прогрессирующим многофакторным процессом, среди патогенетических теорий которого значимыми признаются метаболическая, гемодинамическая и генетическая [15–19].

В соответствии с метаболической теорией пусковым механизмом формирования ДН является **гипергликемия**, обуславливающая ряд последовательных биохимических нарушений, таких как а) неферментативное гликирование белков с последующим накоплением обратимых (шиффовы основания), частично обратимых (продукты Амадори) и, наконец, необратимых конечных продуктов гликирования (КПГ), оказывающих существенное повреждающее действие на почки [20–24]; б) активация протеинкиназы С вследствие прямого глюкотоксического действия глюкозы с усилением процессов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическими эффектами [9, 23]; в) активация полиолового пути обмена глюкозы (превращение глюкозы в сорбитол с участием фермента альдозоредуктазы при одновременном истощении запасов внутриклеточного мио-инозитола) [9, 20].

В результате медленного неферментативного соединения гемоглобина с глюкозой образуется гликозилированный гемоглобин (*HbA1c*), который отражает среднее содержание сахара в крови за длительный период (до 3 мес), в отличие от измерений концентраций глюкозы в крови, которое дает представление об ее уровне в крови только на момент исследования. *HbA1c* образуется в результате реакции Майера между гемоглобином и глюкозой крови и отражает процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с молекулами глюкозы. Повышение уровня глюкозы крови при СД значительно ускоряет данную реакцию, что приводит к повышению уровня *HbA1c* в крови. Время жизни эритроцитов, которые содержат гемоглобин, составляет в среднем 120–125 сут. Именно поэтому уровень *HbA1c* отражает средний уровень гликемии на протяжении примерно 3 мес. Чем выше его уровень, тем выше была гликемия за последние 3 мес и соответственно больше риск развития осложнений СД. Нормальными считаются значения *HbA1c* от 4 до 5,9%. При СД его уровень повышается, что свидетельствует о большем риске развития ретинопатии, ДН и других осложнений. Международная федерация диабета рекомендует удерживать уровень *HbA1c* ниже 6,5%. Значение *HbA1c*, превышающее 8%, означает, что диабет практически не контролируется и следует изменить терапию [5, 9, 25].

Первыми работами, показавшими возможность предотвращения развития ДН при идеальной компенсации углеводного обмена у больных СД 1-го типа, явилось исследование DCCT, у больных СД 2-го типа — исследование UKPDS [4, 9, 26]. В последнем было показано, что снижение *HbA1c* на 1% связано с уменьшением риска инсульта на 12%, инфаркта миокарда на 14%, атеросклероза периферических сосудов на 43% [5, 26].

Обладая высоким сродством к кислороду, *HbA1c* приводит к снижению парциального давления кислорода в крови и ишемии тканей. Поэтому повышение уровня *HbA1c* неизменно приводит к значимому увеличению риска развития таких осложнений СД, как острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, атеросклероз [3, 5, 6].

Следует особо отметить, что при СД происходит гликирование практически всех тканей [5, 6, 9, 11]. Гликирование белков препятствует их нормальной функции вследствие нарушения молекулярной структуры, изменений энзиматической активности и нарушений рецепторного взаимодействия. КПГ образуют внутри- и внеклеточные комплексы не только с белками, но и с липидами и нуклеиновыми кислотами, способствуя прогрессированию диабетических осложнений [20, 24]. Установлено, что взаимодействие КПГ с их рецепторами (РКПГ), локализованными на биомембранах, приводит к нарушениям внутриклеточной сигнализации, оксидативному стрессу, освобождению провоспалительных и просклеротических цитокинов, свободных радикалов, играющих важную роль в формировании ДН [27–30].

Расшифрован механизм экспрессии генов под влиянием КПГ. Вначале указанные соединения связываются со специфическими КПГР, локализованными на моноцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках, которые опосредуют трансдукцию этого сигнала посредством увеличения образования свободных радикалов кислорода. Последние в свою очередь активируют транскрипцию ядерного NF-κB фактора – регулятора экспрессии многих генов, отвечающих на различные повреждения. Это специфическое, активирующее экспрессию различных белков действие КПГ может быть прервано или заблокировано применением антител к КПГР или антител к КПГ [15, 20].

В почке КПГ, образовавшиеся в базальной мембране клубочков, фиксируют на ней альбумин, IgG и др., что приводит к ее утолщению, отложению в ней иммунных комплексов, – формируются постепенно нарастающие изменения структуры и свойств коллагенов клубочков почек, базальной мембраны и других компонентов клубочкового матрикса [4, 5, 31].

Гипергликемия является ведущим стартовым фактором формирования диабетической ангиопатии, в том числе ДН. Установлено, что КПГ реагируют с эндотелием и макрофагами, существенно нарушая функциональные свойства эндотелиальных клеток, мезенхимальных стволовых клеток и циркулирующих прогениторных клеток, определяющих их участие в процессах ангиогенеза [20, 32]. Системное повреждение эндотелия при ДН способствует повышению проницаемости эндотелиального барьера для низкомолекулярных веществ, а также выбросу прокоагулянтных

факторов, что провоцирует тромботическую окклюзию капилляров и развитие коагулопатий [9, 33, 34]. Показано также, что эндотелиальная дисфункция представлена на ранней обратимой стадии у пациентов с СД 1-го типа и коррелирует с начальной воспалительной реакцией [35]. Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к нарушению синтеза оксида азота (NO), формированию большого количества легко окисляемых ЛПНП, появлению активных макрофагов, провоцирующих воспалительные реакции, усугубляющих окислительный стресс и стимулирующих тромбообразование [32, 36]. Гиперпродукция эндотелиальными клетками различных факторов роста в ответ на воздействие гликозилированных белков или цитокинов (ФНО $\alpha$ , интерлейкина-1 и др.) ускоряет процессы пролиферации клеток, что ведет к прогрессированию ДН при СД [37–40].

Гемодинамическая теория учитывает, что метаболические и структурные изменения сосудистого русла при ДН определяют выраженность нарушений кровообращения в почках, приводящих к повышению клубочковой фильтрации [41, 42]. Увеличение клубочковой фильтрации прямо зависит от степени гиперперфузии, обусловленной дилатацией артериол, определяющих характер повышения скорости внутриклубочкового кровотока. Установлено: чем выше гипергликемия, тем выше гиперфильтрация. Гиперфильтрация тесно коррелирует с повышением уровней *HbA1c*. Повышение концентраций глюкозы до 12,5 ммоль/л у больных с гиперфильтрацией сопровождалось дополнительным повышением СКФ на 12% [43]. Длительное воздействие мощного гидравлического пресса инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, начальным склеротическим процессам, нарушению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка [44, 45].

Дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков при СД обуславливает также развитие внутриклубочковой гипертензии и повышение проницаемости базальных мембран капилляров клубочков. Причиной этого дисбаланса является сверхвысокая активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее ключевого компонента – ангиотензина II (АТ-II), концентрация которого в почке в 1000 раз превышает его содержание в плазме [9–11, 43–45]. Активация почечного АТ-II и его соединение с АТ-I-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, а при длительном воздействии – к их склерозированию. Связь АТ-II с АТ-I-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и формирование ХПН. Следовательно, в формировании ДН значимый вклад вносят гемодинамические эффекты АТ-II. При этом существенное значение имеет влияние АТ-II на метаболизм мезангиального матрикса, которое опосредуется просклеротическими цитокинами [9, 46, 47].

**Гиперлипидемия** – другой метаболический фактор прогрессирования ДН, характеризуется повышением содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2, 6, 9, 48].

Прямая глюкозотоксичность реализуется через определенные сигнальные пути – внутриклеточные молекулярные взаимодействия, важнейшими компонентами которых являются протеинкиназа С и митогенактивируемые киназы, цитоплазматические белки Smad, Янус-киназа, передатчики сигнала и активаторы транскрипции STAT, регулятор трансляции mTOR, ядерные рецепторы PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  [2, 9]. Молекулярная активация сигнальных путей определяет основные патофизиологические процессы в почках при ДН: глюкозотоксичность, окислительный стресс, хроническое воспаление, фиброгенез [49, 51].

Генетическая теория ДН свидетельствует, что предрасположенность является важным фактором ее развития и прогрессирования. Установлены многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы, оказывающие влияние на разные модификации гена, которые играют ведущую роль в генетической предрасположенности к формированию ДН. Выявлено, что риск развития ДН увеличивается в несколько раз наследованием риска аллелей в восприимчивости локусов различных генов, подобных ACE, IL, TNF $\beta$ , COL4A1, eNOS, SOD2, APOE и др. [15–17, 52]. Идентификация вариантов этих генов на биомаркерном уровне могла бы обеспечить выявление индивидуумов с высоким риском развития ДН, помочь в ее лечении, диагностике и ранней профилактике заболевания [53–56].

#### **Классификация диабетической нефропатии**

Хотя для ряда форм патологии почек существуют классификации, признанной классификации ДН пока нет. Одним из последних вариантов является классификации ДН, объединяющая повреждения почек различной тяжести при 1-м и 2-м типе СД, что может облегчить использование ее на международном уровне в клинической практике [57]. При этом описывают 4 иерархических уровня гломерулярных повреждения с отдельной оценкой степеней интерстициального и сосудистого поражения по классам:

Класс 1 – истончение гломерулярной базальной мембраны в изолированных (отдельных) клубочках и слабые, неспецифические изменения при световой микроскопии, которые не встречаются как критерий от 2-го до 4-го класса.

Класс 2 – увеличение мезангиума (незначительное 2а) и серьезное (2б): гломерулы как со средним или серьезным увеличением (расширением) мезангия, но без узелкового склероза или выраженного гломерулосклероза более чем в 50% гломерул.

Класс 3 – узелковый гломерулосклероз (синдром Киммельстилла – Уилсона): по крайней мере единичные гломерулы с узелковым увеличением в мезангиальном матриксе без изменений, описанных в 4-м классе.

Класс 4 – прогрессирование диабетического гломерулосклероза: более чем 50% глобального гломе-



рулосклероза с другими клиническими или патологическими признаками ДН. Показана хорошая воспроизводимость для описанных четырех классов ДН (внутриклассовый коэффициент корреляции 0,84) при тестировании этой классификации.

Таким образом, прогрессирующий фиброз клубочков и тубулоинтерстиция почек является ведущим патологическим процессом, определяющим развитие ХПН при ДН. Формирование фиброза почек в условиях непрерывного действия гипергликемии и других патогенных факторов связано с нарушением баланса фиброгенных и антифиброгенных факторов роста, регулирующих процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза и синтетической функции клубочковых и канальцевых клеток.

В условиях гипергликемии в почках наблюдается активация синтеза фиброгенных факторов, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 (ТФР $\beta$ <sub>1</sub>), фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, при одновременном подавлении продукции антифиброгенных факторов (костный морфогенетический протеин 7, фактор роста гепатоцитов) [9, 11, 35, 46, 47]. Дисбаланс в экспрессии и активности фиброгенных и антифиброгенных факторов роста имеет решающее значение для нарушения обмена компонентов внеклеточного матрикса и формирования гломерулярного и интерстициального фиброза при ДН [58, 59].

*Микроальбуминурия* является самым ранним регистрируемым клиническим проявлением диабетической гломерулопатии. Метаболические механизмы, активированные гипергликемией, гликированными белками, гемодинамическими факторами и оксидативным стрессом являются основными путями формирования ДН на молекулярном уровне [59, 60]. При этом ТФР $\beta$ <sub>1</sub> определяется как самый значимый медиатор накопления компонентов мезангиального внеклеточного матрикса и развития почечной гипертрофии, а основным медиатором прогрессирования диабетической альбуминурии признается подоцит-выделяемый сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – фактор проницаемости и ангиогенеза, экспрессия которого существенно увеличена при ДН [46, 47]. Уменьшение числа подоцитов и их плотности под действием апоптоза, истончение клубочковой базальной мембраны с измененной структурой матрикса и снижение продукции нефрина в щелевой диафрагме с процессом сглаживания ножек подоцитов – все вместе составляет феномен диабетической подоцитопатии, которая клинически проявляется как альбуминурия и протеинурия [60, 61]. Эти процессы опосредованы АТ-II, локальная концентрация которого стимулируется гипергликемией, механическим растяжением и как таковой протеинурией. АТ-II в свою очередь стимулирует подоцитвысвобождаемый VEGF, подавляет экспрессию нефрина и увеличивает продукцию ТФР $\beta$ <sub>1</sub>, что ускоряет апоптоз подоцитов и формирование гломерулосклероза. Затем протеинурия может включать в тубулярных клетках генетическую программу, ведущую к тубулоинтерстициальному воспалению, фиброзу и тубулярной атрофии. Более того АТ-II также стимулирует захват ультра-

фильтрованных протеинов в канальцевых клетках и продукцию провоспалительных и профибротических цитокинов в почках. Происходит миграция макрофагов и других воспалительных клеток в тубулоинтерстициальное пространство [56–59].

Увеличенный синтез и сниженный метаболизм белков внеклеточного матрикса в тубулярных клетках и интерстициальных фибробластах усиливают интерстициальный фиброз. Причем в условиях высокой местной концентрации АТ-II и ТФР $\beta$ <sub>1</sub> тубулярные клетки могут изменять свой фенотип и становиться фибробластами – процесс называемый переходом эпителия в мезенхиму (EMT), который приводит к интерстициальному фиброзу и тубулярной атрофии из-за потери эпителиальных клеток [37–39].

Было предположено и другое объяснение для развития альбуминурии при ДН, которое прежде всего включает нарушения в тубулярном обращении (реабсорбции) ультрафильтрованных белков, но эти изменения не являются строго обязательными в изменении возможностей гломерулярного ультрафильтрационного барьера [60].

Учитывая изложенное, факторы роста можно рассматривать как перспективные диагностические маркеры и потенциальные мишени для нефропротекции при диабетическом поражении почек [62–64]. Показано, что блокада рецепторов ТФР $\beta$ <sub>1</sub> тормозит индуцированный высоким уровнем глюкозы синтез коллагена подоцитами [47, 55]. Активируя синтез коллагена и других компонентов матрикса (фибронектина, ламинина), ТФР $\beta$ <sub>1</sub> способствует развитию гипертрофии клубочков, утолщению базальных мембран и экспансии мезангия при СД. Обнаружено, что введение антител к ТФР $\beta$ <sub>1</sub> уменьшает синтез компонентов внеклеточного матрикса, выраженность морфологических изменений в клубочках и предупреждает снижение функции почек у животных с экспериментальным диабетом [46].

Установлено, что содержание ФНО $\alpha$  в крови у больных СД 1-го и 2-го типа выше при наличии нефропатии [11]. При этом уровень ФНО $\alpha$  прямо коррелирует с альбуминурией и обратно – со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [34, 36]. Содержание растворимых рецепторов ФНО $\alpha$  (sTNFR1 и sTNFR2) в плазме крови у больных СД 2-го типа с микроальбуминурией и протеинурией выше, чем при нормальной экскреции альбумина. При этом уровень sTNFR2 рассматривается как предиктор снижения СКФ [63].

Вместе с тем доказано участие NO в механизмах формирования ДН. Образующийся в макрофагах и  $\beta$ -клетках NO вызывает гибель последних несколькими путями: NO инактивирует аконитазу – фермент цикла Кребса, нарушая окисление глюкозы и синтез АТФ. Далее NO повреждает клеточную ДНК, вызывая разрывы ее нитей, которые сами по себе являются причиной гибели клетки [11, 36]. Однако пока не ясно, апоптоз, некроз или комбинация этих процессов вызывает гибель  $\beta$ -клеток при СД 1-го типа.

Нужно учитывать, что бессимптомное течение ДН на ранних стадиях СД приводит к ее запоздалой диагностике. Поэтому у всех больных СД рекомендуется проведение ежегодного скрининга для ранне-

го выявления ДН (анализ крови на креатинин с расчетом СКФ и анализ мочи). При ДН и выраженном снижении СКФ замедляется выведение ряда сахарпонижающих препаратов и уменьшается скорость катаболизма инсулина в почках, поэтому следует уделять особое внимание подбору адекватного режима дозирования инсулина и сахарпонижающих средств, чтобы избежать развития гипогликемических состояний [11, 14].

В диагностике ДН и определении прогноза лечения необходимо ориентироваться на уровни альбуминурии и СКФ. Ранним признаком ДН является выявление повышенной экскреции альбумина с мочой (альбуминурии), превышающей нормальные значения (до 30 мг/сут или менее 20 мкг/мин в разовой порции мочи). В настоящее время не рекомендуется использовать термины микроальбуминурия (соответствующая экскреции альбумина от 30 до 300 мг/сут) и макроальбуминурия (экскреция более 300 мг/сут), а вместо этого предложено пользоваться степенями градации А2 и А3 современной классификации KDIGO, которые соответствуют уровням микро- и макроальбуминурии [65]. Альтернативной может быть точное биохимическое определение соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи (показатель менее 3 мг/ммоль считается нормальным, значения от 3 до 30 соответствуют градации альбуминурии А2, значения выше 30 мг/ммоль соответствуют градации А3).

На ранних стадиях ДН возможно выявление повышенной СКФ (более 140 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>), которая при прогрессировании почечной дисфункции снижается. В настоящее время для расчета СКФ рекомендуется использовать специальные формулы (у взрослых: СКД-EPI, MDRD; у детей: формула Шварца) с учетом концентрации креатинина крови. Кроме этого могут использоваться современные методы радионуклидной визуализации почек с определением СКФ и объема функционирующей ткани органа [66].

Главным условием успешной терапии ДН является оптимальное своевременное лечение СД [9, 11, 14]. Существенное значение имеет нормализация системного артериального давления и липидного метаболизма.

Профилактика ДН является комплексной задачей, включающей различные виды специфической терапии: сахарпонижающую, антигипертензивную, гиполипидемическую, антитромботическую и др [65]. Одним из основных лечебных мероприятий является диета, в которой ограничиваются простые углеводы и содержится достаточное количество белка (0,8 г на 1 кг массы тела в сутки). Жидкость нельзя ограничивать, но обязательно следует добавлять несладкие соки, содержащие калий. При выраженном снижении СКФ следует решить вопрос о переходе на низкобелковую диету (не менее 30 – 40 г в сутки) при обязательном регулярном контроле и обеспечении достаточной калорийности пищи, чтобы не допустить развития белково-энергетической недостаточности. При сочетании ДН и артериальной гипертензии важно придерживаться малосолевой диеты (менее 5 г/сут поваренной соли, что соответствует менее 2 г/сут натрия).

Ясно, что самым надежным способом профилактики ДН и основой лечения всех ее стадий является оптимальная компенсация СД (уровень гликозилированного гемоглобина *HbA1c* < 7,0%).

Таким образом, в настоящее время имеются достаточно убедительные свидетельства, что базовые патофизиологические механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию ДН, одинаковы при обоих типах СД [9, 59]. Однако при СД 2-го типа выявлены дополнительные факторы повреждения, такие как ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, способствующие формированию ДН, которая является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности [67]. Доказано, что развитие ДН при диабете проходит несколько этапов — от доклинических структурных повреждений ткани почек в первые годы болезни до диффузного или узелкового гломерулосклероза через 15–20 лет течения СД. Ранним маркером ДН является МАУ. Активное лечение ДН на стадии МАУ приводит к регрессии и ремиссии лабораторных признаков ДН у 40–50% больных уже через 2 года лечения [5, 9, 11]. Прогностическими факторами ремиссии ДН являются жесткий контроль гликемии, контроль артериальной гипертензии, особенно в случае применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Обратное развитие морфологических изменений ткани почек при ДН возможно лишь при длительном (более 10 лет) поддержании нормогликемии. Очевидно, что молекулярные исследования патогенетических механизмов развития ДН приведут к разработке новых перспективных направлений в профилактике этой патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев И.Л., Назарова Л.И. Горький сахар диабета. *Вестник РАН*. 2014; 84 (2): 170–5.
2. Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 771: 107–22.
3. Ritz E. Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97 (1): 19–29.
4. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97 (1): 1–18.
5. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. *Сахарный диабет у детей и подростков*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
6. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: 4–14.
8. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник РАМН*. 2012; 1: 45–9.
9. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике, лечении. *Сахарный диабет*. 2005; 3: 22–4.
10. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии. *Клиническая нефрология*. 2010; 2: 60–5.
11. Захарьина О.А., Тарасов А.А., Бабаева А.Р. Актуальные аспекты медикаментозной профилактики и лечения диабетической ангиопатии. *Лекарственный вестник*. 2012; 6 (5): 14–22.
12. Araki S., Haneda M., Sugimoto T., Isono M., Isshiki K., Kashiwagi A., Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 (10): 2983–7.
13. Otu H.N., Can H., Spentzos D., Nelson R.G., Hanson R.L., Looker H.C. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic pro-

- filing 10 years prior to development of nephropathy. *Diabet. Care.* 2007; 30 (3): 638–43.
14. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет.* 2012; 2: 38–45.
  15. Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
  16. Araki S. APOE polymorphism and diabetic nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18 (2): 230–3.
  17. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. Diabet.* 2014; 5 (6): 809–16.
  18. Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vasc. Pharmacol.* 2013; 58 (4): 259–71.
  19. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4 (8): 444–52.
  20. Ансари Н.А., Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака. *Биомедицинская химия.* 2010; 56 (2): 168–78.
  21. Horvat S., Jakas A. Peptide and amino acid glycation: new insights into the Maillard reaction. *J. Pept. Sci.* 2004; 10 (3): 119–37.
  22. Thorpe S.R., Baynes J.W. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids.* 2003; 25 (3–4): 275–81.
  23. Hidalgo F.J., Zamora R. Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1043: 319–26.
  24. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001; 44 (2): 129–46.
  25. Robinson T.W., Freedman B.I. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J. Ren. Nutr.* 2013; 23 (3): 199–202.
  26. ADVANCE Collaborative Group: Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2560–72.
  27. Reidy K., Kang H.M., Hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (6): 2333–40.
  28. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin. Sci. (Lond.)* 2013; 124 (3): 139–52.
  29. Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н. Роль нарушений процессов апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Нефрология и диализ.* 2013; 15 (2): 135–9.
  30. Комарова О.В., Цыгин А.Н., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП. *Нефрология и диализ.* 2010; 4: 272–4.
  31. Diez-Sampedro A., Lenz O., Fornoni A. Podocytopeny in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (4): 637–46.
  32. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестник РАМН.* 2012; 1: 38–44.
  33. Kaso I.M., Kaso G. Endothelial cell-selective adhesion molecule in diabetic nephropathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (11): 1227–34.
  34. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Pissas G., Liakopoulos V., Stefanidis I. The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* 2013; 35 (4): 592–9.
  35. Demirel F., Tepe D., Kara O., Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013; 5 (3): 145–9.
  36. Joshi M.S., Berger P.J., Kaye D.M., Pearson J.T., Bauer J.A., Ritchie R.H. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40 (4): 253–61.
  37. Cherney D.Z., Scholey J.W., Daneman D., Dunger D.B., Dalton R.N., Moineddin R. et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with Type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *Diabet. Med.* 2012; 29 (10): 1297–302.
  38. Har R., Scholey J.W., Daneman D., Mahmud F.H., Dekker R., Lai V. et al. The effect of renal hyperfiltration on urinary inflammatory cytokines/chemokines in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2013; 56 (5): 1166–73.
  39. Prunotto M., Ghiggeri G., Bruschi M., Gabbiani G., Lescuyer P., Hoher B. et al. Renal fibrosis and proteomics: current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. *J. Proteomics.* 2011; 74 (10): 1855–70.
  40. Ponchiardi C., Mauer M., Najafian B. Temporal profile of diabetic nephropathy pathologic changes. *Curr. Diabet. Rep.* 2013; 13 (4): 592–9.
  41. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49 (6): 1774–7.
  42. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (5): 1708–14.
  43. Forbes J.M., Fukami K., Cooper M.E. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 2007; 115 (2): 69–84.
  44. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34 (12): 785–96.
  45. Prkacin I., Bulum T. Glomerular hyperfiltration and diabetic nephropathy. *Acta Med. Croat.* 2012; 66 (Suppl. 2): 37–41.
  46. Yokoyama H., Deckert T. Central role of TGF-beta in the pathogenesis of diabetic nephropathy and macrovascular complications: a hypothesis. *Diabet. Med.* 1996; 13 (4): 313–20.
  47. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Semin. Nephrol.* 2003; 23 (6): 532–43.
  48. Twig G., Afek A., Derazne E., Tzur D., Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Tirosh A. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults. *Diabet. Care.* 2014; 37 (11): 2989–95.
  49. Yamagishi S., Fukami K., Ueda S., Okuda S. Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention. *Curr. Drug Targets.* 2007; 8 (8): 952–9.
  50. Sun Y.M., Su Y., Li J., Wang L.F. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433 (4): 359–61.
  51. Brosius F.C., Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2013; 83 (6): 996–8.
  52. Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P., Solnica B., Fuller J., Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2004; 47 (6): 1020–8.
  53. Macisaac R.J., Ekinci E.I., Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63 (Suppl. 2): 39–62.
  54. Jeon Y.L., Kim M.H., Lee W.I., Kang S.Y. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin. Lab.* 2013; 59 (11–12): 1221–9.
  55. McMahon G.M., Waikar S.S. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (1): 165–78.
  56. You H., Gao T., Cooper T.K., Brian Reeves W., Awad A.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305 (12): 1719–27.
  57. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H., Cook H.T., Drachenberg C.B. et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (4): 556–63.
  58. Ziyadeh F.N., Wolf G. Pathogenesis of the podocytopeny and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2008; 4 (1): 39–45.
  59. Li J.J., Kwak S.J., Jung D.S., Kim J.J., Yoo T.H., Ryu D.R. et al. Podocyte biology in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007; Suppl. 106: S36–42.
  60. Wolf G., Ziyadeh F.N. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol.* 2007; 106 (2): 26–31.
  61. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H., Keane W.F., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65 (6): 2309–20.
  62. Yang Y., Xiao L., Li J., Kanwar Y.S., Liu F., Sun L. Urine miRNAs: potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med. Hypothes.* 2013; 81 (2): 274–8.
  63. Gohda T., Tomino Y. Novel biomarkers for the progression of diabetic nephropathy: soluble TNF receptors. *Curr. Diabet. Rep.* 2013; 13 (4): 560–6.
  64. Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S., Clarke S., Power D.A., MacIsaac R.J. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2008; 82 (Suppl. 1): 30–7.



65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; Suppl. 3: 1–150.
66. Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. Новый способ определения объема функциональной активной ткани почек у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 2: 48–51.
67. Gaede P., Tarnow L., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (11): 2784–8.

Поступила 21.05.15

## REFERENCES

- Andreev I.L., Nazarova L.I. Bitter sugar diabetes. *Vestnik RAN.* 2014; 84 (2): 170–5. (in Russian)
- Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 771: 107–22.
- Ritz E. Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97 (1): 19–29.
- Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97 (1): 1–18.
- Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. *Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. [Sakharnyy diabet u detey i podrostkov].* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
- Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, Prevention. *[Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika].* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (in Russian)
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ilin A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 5: 4–14. (in Russian)
- Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: current diagnosis and treatment. *Vestnik RAMN.* 2012; 1: 45–9. (in Russian)
- Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamkhalova M.Sh., Dedov I.I. Diabetic nephropathy: advances in diagnosis, prevention, treatment. *Sakharnyy diabet.* 2005; 3: 22–4. (in Russian)
- Bondar' I. A., Klimontov V.V. Early markers of diabetic nephropathy. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2010; 2: 6–65. (in Russian)
- Zakhar'ina O.A., Tarasov A.A., Babaeva A.R. Current aspects of drug prevention and treatment of diabetic angiopathy. *Lekarstvennyy vestnik.* 2012; 6 (5): 14–22. (in Russian)
- Araki S., Haneda M., Sugimoto T., Isono M., Ishiki K., Kashiwagi A., Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54 (10): 2983–7.
- Otu H.H., Can H., Spentzos D., Nelson R.G., Hanson R.L., Looker H.C. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabet. Care.* 2007; 30 (3): 638–43.
- Lebedeva N.O., Vikulova O.K. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus type 1. *Sakharnyy diabet.* 2012; 2: 38–45 (in Russian)
- Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
- Araki S. APOE polymorphism and diabetic nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18 (2): 230–3.
- Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. Diabet.* 2014; 5 (6): 809–16.
- Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vasc. Pharmacol.* 2013; 58 (4): 259–71.
- Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4 (8): 444–52.
- Ansari N.A., Rashid Z. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2010; 56 (2): 168–178. (in Russian)
- Horvat S., Jakas A. Peptide and amino acid glycation: new insights into the Maillard reaction. *J. Pept. Sci.* 2004; 10 (3): 119–37.
- Thorpe S.R., Baynes J.W. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids.* 2003; 25 (3–4): 275–81.
- Hidalgo F.J., Zamora R. Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1043: 319–26.
- Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001; 44 (2): 129–46.
- Robinson T.W., Freedman B.I. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J. Ren. Nutr.* 2013; 23 (3): 199–202.
- ADVANCE Collaborative Group: Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2560–72.
- Reidy K., Kang H.M., Hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (6): 2333–40.
- Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin. Sci. (Lond.).* 2013; 124 (3): 139–52.
- Komarova O.V., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Tsygin A.N. The role of disturbances in the processes of apoptosis in the progression of chronic kidney disease in children. *Nefrologiya i dializ.* 2013; 15 (2): 135–9. (in Russian)
- Komarova O.V., Tsygin A.N., Kucherenko A.G., Smirnov I.E. Cystatin C as a marker of renal function in children with chronic renal failure. *Nefrologiya i dializ.* 2010; 4: 272–4. (in Russian)
- Diez-Sampedro A., Lenz O., Forni A. Podocytopeny in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (4): 637–46.
- Parfenova E.V., Tkachuk V.A. The Impact of hyperglycemia on angiogenic properties of endothelial and progenitor cells of the blood vessels. *Vestnik RAMN.* 2012; 1: 38–44. (in Russian)
- Kacso I.M., Kacso G. Endothelial cell-selective adhesion molecule in diabetic nephropathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (11): 1227–34.
- Eleftheriadis T., Antoniadi G., Pissas G., Liakopoulos V., Stefanidis I. The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* 2013; 35 (4): 592–9.
- Demirel F., Tepe D., Kara O., Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013; 5 (3): 145–9.
- Joshi M.S., Berger P.J., Kaye D.M., Pearson J.T., Bauer J.A., Ritchie R.H. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40 (4): 253–61.
- Cherney D.Z., Scholey J.W., Daneman D., Dunger D.B., Dalton R.N., Moineddin R. et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with Type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *Diabet. Med.* 2012; 29 (10): 1297–302.
- Har R., Scholey J.W., Daneman D., Mahmud F.H., Dekker R., Lai V. et al. The effect of renal hyperfiltration on urinary inflammatory cytokines/chemokines in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2013; 56 (5): 1166–73.
- Prunotto M., Ghiggeri G., Bruschi M., Gabbiani G., Lescuyer P., Hoher B. et al. Renal fibrosis and proteomics: current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. *J. Proteomics.* 2011; 74 (10): 1855–70.
- Ponchiardi C., Mauer M., Najafian B. Temporal profile of diabetic nephropathy pathologic changes. *Curr. Diabet. Rep.* 2013; 13 (4): 592–9.
- Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49 (6): 1774–7.
- Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (5): 1708–14.

43. Forbes J.M., Fukami K., Cooper M.E. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 2007; 115 (2): 69–84.
44. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34 (12): 785–96.
45. Prkacin I., Bulum T. Glomerular hyperfiltration and diabetic nephropathy. *Acta Med. Croat.* 2012; 66 (Suppl. 2): 37–41.
46. Yokoyama H., Deckert T. Central role of TGF-beta in the pathogenesis of diabetic nephropathy and macrovascular complications: a hypothesis. *Diabet. Med.* 1996; 13 (4): 313–20.
47. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Semin. Nephrol.* 2003; 23 (6): 532–43.
48. Twig G., Afek A., Derazne E., Tzur D., Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Tirosh A. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults. *Diabet. Care.* 2014; 37 (11): 2989–95.
49. Yamagishi S., Fukami K., Ueda S., Okuda S. Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention. *Curr. Drug Targets.* 2007; 8 (8): 952–9.
50. Sun Y.M., Su Y., Li J., Wang L.F. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433 (4): 359–61.
51. Brosius F.C., Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2013; 83 (6): 996–8.
52. Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P., Solnica B., Fuller J., Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2004; 47 (6): 1020–8.
53. Macisaac R.J., Ekinci E.I., Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63 (Suppl. 2): 39–62.
54. Jeon Y.L., Kim M.H., Lee W.I., Kang S.Y. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin. Lab.* 2013; 59 (11–12): 1221–9.
55. McMahon G.M., Waikar S.S. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (1): 165–78.
56. You H., Gao T., Cooper T.K., Brian Reeves W., Awad A.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305 (12): 1719–27.
57. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H., Cook H.T., Drachenberg C.B. et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (4): 556–63.
58. Ziyadeh F.N., Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2008; 4 (1): 39–45.
59. Li J.J., Kwak S.J., Jung D.S., Kim J.J., Yoo T.H., Ryu D.R. et al. Podocyte biology in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007; Suppl. 106: S36–42.
60. Wolf G., Ziyadeh F.N. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol.* 2007; 106 (2): 26–31.
61. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H., Keane W.F., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65 (6): 2309–20.
62. Yang Y., Xiao L., Li J., Kanwar Y.S., Liu F., Sun L. Urine miRNAs: potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med. Hypothes.* 2013; 81 (2): 274–8.
63. Gohda T., Tomino Y. Novel biomarkers for the progression of diabetic nephropathy: soluble TNF receptors. *Curr. Diabet. Rep.* 2013; 13 (4): 560–6.
64. Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S., Clarke S., Power D.A., MacIsaac R.J. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2008; 82 (Suppl. 1): 30–7.
65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; Suppl. 3: 1–150.
66. Smimov I.E., Gerasimova N.P., Komarova N.L., Vidyukov V.I. A new procedure for estimation of the volume of functionally active renal tissue in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 2: 48–51. (in Russian)
67. Gaede P., Tarnow L., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (11): 2784–8.

Received 21.05.15

Сведения об авторах:

**Кучеренко А.Г.**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД; **Смирнова Г.И.**, доктор мед. наук, проф., проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Бадалян Анна Размиковна**, ассистент каф. педиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.