

Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете

В.В. КЛИМОНТОВ, А.И. КОРБУТ

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Аннотация

Экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) широко используется в клинической практике как индикатор диабетического поражения почек. Согласно классической концепции естественного течения диабетической нефропатии, увеличение ЭАМ обычно предшествует снижению функции почек. Вместе с тем растущий объем данных указывает на высокую распространенность нормоальбуминурической хронической болезни почек (НА-ХБП), особенно среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Увеличение распространенности НА-ХБП может быть связано с повышением эффективности сахароснижающей, гипотензивной и липидснижающей терапии, широким использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, отказом от курения. Показано, что НА-ХБП чаще выявляется среди женщин и ассоциирована с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Изменения в почках больных с НА-ХБП в большей степени гетерогенны в сравнении с пациентами с повышенной альбуминурией, при этом интерстициальные изменения и артериолосклероз могут быть основной морфологической находкой в отсутствие признаков гломерулопатии. Прогностическое значение НА-ХБП нуждается в уточнении. Показано, что НА-ХБП увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД. Практически важен поиск альтернативных диагностических маркеров, способных выявлять поражение почек в отсутствие альбуминурии. Исследование мочевой экскреции маркеров канальцевого повреждения и интерстициального фиброза, а также протеомные подходы рассматриваются как перспективные диагностические и прогностические опции при НА-ХБП. Изучение патогенеза, патоморфологии, клинического течения НА-ХБП у больных СД2, разработка подходов к ранней диагностике и лечению данного осложнения – задачи для будущих исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes

V.V. KLIMONTOV, A.I. KORBUT

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Urinary albumin excretion (UAE) is widely used in clinical practice as indicator of diabetic kidney disease. According to the classical concept of the natural course of diabetic nephropathy, an increase in UAE usually precedes a decline in renal function. Meanwhile, a growing body of evidences indicates a high prevalence of normoalbuminuric chronic kidney disease (NA-CKD) in diabetic subjects, especially among patients with type 2 diabetes. An increase in NA-CKD prevalence can be results of improved glucose, blood pressure, and lipid control, widespread use of renin-angiotensin system blockers, and smoking cessation. It was shown that NA-CKD is more prevalent among women and is associated with arterial hypertension and coronary artery disease. The renal structure in subjects with NA-CKD is more heterogeneous when compared to patients with increased albuminuria, wherein interstitial changes and arteriolosclerosis could be the principal morphological findings, while signs of glomerulopathy may be absent. The prognostic value of NA-CKD needs to be clarified. It was shown that NA-CKD increases the risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients with diabetes. The search for alternative diagnostic markers for detecting of diabetic kidney disease in the absence of albuminuria, is of practical importance. The evaluations of the markers of tubular damage and interstitial fibrosis, as well as proteomic approaches, are considered as perspective diagnostic and prognostic options in NA-CKD. The study of pathogenesis, pathology, clinical course of NA-CKD in diabetic patients, as well as the development of more specific diagnostic and treatment options is a challenge for future research.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, albuminuria, glomerular filtration rate.

АГ – артериальная гипертензия
ДН – диабетическая нефропатия
НА-ХБП – нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек
СД – сахарный диабет
СД1 – сахарный диабет 1-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХБП – хроническая болезнь почек
ЭАМ – экскреция альбумина с мочой
HbA1c – гликированный гемоглобин A1c
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор
MIP-1 α – макрофагальный воспалительный протеин-1 α
TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

Согласно классическим представлениям о клиническом течении диабетической нефропатии (ДН), увеличение экскреции альбумина с мочой (ЭАМ) предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В этой парадигме появление микроальбуминурии рассматривается как эквивалент ранней стадии ДН, на которой возможно затормозить прогрессирование поражения почек и даже подвергнуть его обратному развитию [1, 2]. Вместе с тем данные, накапливающиеся в последние годы, указывают на изменение течения ДН, при котором перестает соблюдаться клас-

сическая схема «увеличение альбуминурии → снижение СКФ» [3]. Это проявляется увеличением числа больных с нормоальбуминурической хронической болезнью почек (НА-ХБП)¹ среди больных сахарным диабетом (СД). Данная тенденция прослеживается, прежде всего, среди больных СД 2-го типа (СД2) [4].

¹ В англоязычной литературе чаще используется термин «неальбуминурическая хроническая болезнь почек» (non-albuminuric chronic kidney disease).

В данном обзоре мы обобщили данные об эпидемиологии, патоморфологии, патогенезе, клинической картине и диагностике НА-ХБП у больных СД. Поиск источников проведен по базам данных Pubmed/Medline, Web of Science, E-library.

Эпидемиология

Современные особенности течения ДН фиксируют эпидемиологические исследования. Проведенное в США исследование динамики проявлений ХБП NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys), включавшее 6521 взрослого больного СД, показало снижение распространенности повышенной ЭАМ с 20,8 до 15,6% [отношение шансов (ОШ) 0,76; $p < 0,001$] в период с 1988–1994 по 2009–2014 гг. При этом доля лиц с СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² увеличилась с 9,2 до 14,1% (ОШ 1,64; $p < 0,001$), а доля лиц с СКФ < 30 мл/мин \times $1,73$ м² возросла в 2,86 раза (ОШ 2,86; $p = 0,004$). Снижение частоты встречаемости повышенной альбуминурии наблюдалось, прежде всего, у больных моложе 65 лет [5]. Сходный тренд зафиксирован при анализе проявлений ХБП у индейцев Пима с СД2 (штат Аризона, США). В первый период исследования (1982–1988) СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² была выявлена у 6,5% из 837 обследованных пациентов. Среди них 9,3% имели нормальное отношение альбумин/креатинин мочи, 7,4% – микроальбуминурию, 83,3% – макроальбуминурию. Во второй период (2001–2006) распространенность сниженной СКФ была сходной (6,6% из 1310 человек), при этом распространенность нормо- и микроальбуминурии среди больных со снижением фильтрации увеличилась до 17,2 и 19,5% соответственно, а распространенность макроальбуминурии уменьшилась до 63,2% [6].

В итальянском мультицентровом исследовании RIACE (The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events), включавшем 15 773 больных СД2, 56,6% пациентов с СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² сохраняли нормоальбуминурию, 30,8% имели микроальбуминурию, 12,6% – макроальбуминурию. Таким образом, нормоальбуминурическая почечная недостаточность оказалась самым частым вариантом ХБП [7]. В британском проспективном исследовании UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) прослежена динамика развития ХБП у 4031 пациента с СД2. В течение 15 лет наблюдения у 1544 (38%) человек развилась альбуминурия и у 1449 (29%) – снижение функции почек, определявшееся как СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² или удвоение креатинина плазмы. У 51% больных ($n = 575$) снижение функции почек возникло без предшествующего повышения альбуминурии [8]. В австралийском исследовании NEFRON, собравшем информацию о 3893 пациентах с СД2, одновременное снижение СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² и повышение соотношения альбумин/креатинин мочи зафиксировано у 10,4% больных, при этом изолированное снижение СКФ имело место у 23,1% обследованных, а повышение альбуминурии – у 34,6% [9]. В проведенном в Японии исследовании Н. Ито и соавт., включавшем 1197 больных СД2, у 32% ($n = 223$) пациентов с нормоальбуминурией выявлена ХБП 3–4-й стадии [10].

Сочетание сниженной СКФ и нормоальбуминурии фиксируется и у больных СД 1-го типа (СД1), хотя и с меньшей частотой. В наблюдательной фазе американского ис-

следования контроля и осложнений СД DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 23,6% пациентов (21 из 89) с расчетной СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² имели нормальную ЭАМ [11]. В финском исследовании ДН FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study; 3809 больных) НА-ХБП (СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м²) была выявлена у 78 (2%) больных СД1. При этом из 502 больных с ХБП 78 (16%) не имели повышения альбуминурии [12]. В проведенном в Италии исследовании G. Renno и соавт., включавшем 777 больных СД1, нормоальбуминурический вариант ХБП (СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м²) встречался чаще, чем вариант с повышением альбуминурии (17 из 29 пациентов, 58,9%) [13].

Патоморфология и патогенез

В настоящее время очень мало известно о том, какие механизмы лежат в основе развития того или иного варианта течения ХБП. Высказывается мнение, что альбуминурический вариант – это проявление микроангиопатии, тогда как нормоальбуминурический вариант – следствие поражения крупных сосудов или же перенесенных (в том числе и не распознанных) эпизодов острого почечного повреждения [2, 14].

Различия в проявлениях диабетического поражения почек определяются на морфологическом уровне. Повышение ЭАМ у больных СД1 связано с утолщением гломерулярной базальной мембраны, аккумуляцией мезангиального матрикса и выраженностью подоцитопатии [15], в то время как снижение функции почек зависит от фиброза клубочков и интерстиция [16]. Показано, что больные СД1 с нормоальбуминурией и СКФ < 90 мл/мин \times $1,73$ м² имеют более выраженные гломерулярные изменения в виде утолщения базальной мембраны и аккумуляции мезангиального матрикса, в сравнении с пациентами с нормоальбуминурией и сохранной фильтрационной функцией [17].

Повышение альбуминурии у больных СД2 также связано с утолщением базальных мембран, экспансией мезангия клубочков и повреждением подоцитов [18, 19]. Вместе с тем у больных СД2 выявляются более гетерогенные, чем при СД1, изменения в почках, при этом тубулоинтерстициальные изменения (атрофия канальцевого эпителия, удвоение и редупликация тубулярной базальной мембраны, интерстициальный фиброз), артериолосклероз и глобальный фиброз отдельных клубочков могут преобладать над типичными проявлениями гломерулопатии [16]. Показано, что в почках больных СД2 с нормоальбуминурическим вариантом ХБП чаще, чем при варианте с повышенной ЭАМ, присутствуют интерстициальные изменения и артериолосклероз, а признаки гломерулопатии могут отсутствовать. У больных с микро- и макроальбуминурией, как правило, выявляются типичные изменения в клубочках [20].

Среди возможных причин снижения распространенности повышенной альбуминурии у больных СД обсуждают прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, повышение эффективности сахароснижающей, гипотензивной и липидснижающей терапии, отказ от курения [2, 6, 21]. В последние годы в клиническую практику вошли новые

Сведения об авторах:

Корбут Антон Иванович – м.н.с. лаб. эндокринологии; ORCID: 0000-0003-3502-5892

Контактная информация:

Климонтков Вадим Валерьевич – д.м.н., проф., зам. руководителя филиала по научной работе, зав. лаб. эндокринологии; тел.: +7(383)335-96-33; e-mail: klimontov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5407-8722

сахароснижающие препараты, оказывающие отчетливое антиальбуминурическое действие. В частности, снижение альбуминурии зафиксировано на фоне приема ингибиторов дипептидил-пептидазы 4-го типа [22], блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [23]. Учитывая все более широкое применение этих препаратов, в будущем можно ожидать дальнейшего нарастания числа больных СД с НА-ХБП.

Клиническая характеристика

В ряде исследований описана клиническая феноменология альбуминурического и неальбуминурического вариантов ХБП у больных СД. В исследовании RIACE НА-ХБП чаще выявлялась среди женщин с СД2 и была ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с ишемической болезнью сердца [7]. Показано, что среди больных СД2 с СКФ <30 мл/мин \times $1,73$ м² нормоальбуминурию чаще сохраняют женщины и некурящие лица. Лица с ХБП и нормоальбуминурией, в сравнении с пациентами с ХБП и повышенной ЭАМ, имеют меньший уровень гликированного гемоглобина А1с (HbA1c) [24]. Проведенное в Швеции пятилетнее проспективное исследование показало, что факторами риска развития НА-ХБП у больных СД2 являются женский пол и уровень креатинина, в то время как мужской пол, плохой контроль гликемии (высокий HbA1c), низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и курение независимо ассоциированы с увеличением альбуминурии [25].

У больных СД1 наличие альбуминурии было ассоциировано с длительностью СД, уровнем HbA1c, концентрацией фибриногена и наличием артериальной гипертензии (АГ), в то время как НА-ХБП показала связь только с возрастом и АГ [13]. В исследовании FinnDiane НА-ХБП у больных СД1 чаще выявлялась у женщин и была ассоциирована с большим возрастом, длительностью СД, наличием ретинопатии (лазерной коагуляцией в анамнезе), сердечно-сосудистой патологией и количеством применяемых антигипертензивных препаратов [12].

Можно предполагать, что НА-ХБП является более благоприятным вариантом по сравнению с ХБП, протекающей с альбуминурией. В уже цитированшемся исследовании FinnDiane наличие НА-ХБП у больных СД1 достоверно не повышало риск развития терминальной почечной недостаточности. В течение 13-летнего наблюдения терминальная ХБП возникла у 0,3% больных с исходно нормальной ЭАМ и СКФ, у 1,3% участников с НА-ХБП, у 13,9% пациентов с изолированной альбуминурией и у 63% больных с сочетанием повышенной альбуминурии и сниженной СКФ ($p < 0,001$). Вместе с тем НА-ХБП увеличивала риск сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность. В сравнении с пациентами с нормальными показателями ЭАМ и СКФ, риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с НА-ХБП был повышен в 2 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–3,5], а смертность от любых причин – в 2,4 раза (95% ДИ 1,4 – 3,9). При сочетании сниженной СКФ и повышенной альбуминурии риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал 3,1 раза (95% ДИ 2,3–4,2), смертность – в 7,6 раза (95% ДИ 6,0–9,7) [12].

Согласно результатам исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation study; 10 640 больных, средняя длительность наблюдения 4,3 года), повышение альбуминурии и снижение СКФ у больных СД2 являются независимыми друг от друга факторами риска нефатального инфаркта и инсульта, а также смерти от сердечно-сосудистых причин.

Как альбуминурия, так и СКФ оказались предикторами прогрессирования патологии почек (оценивалось как удвоение уровня креатинина с превышением 200 мкмоль/л, начало лечения гемодиализом или выполнение трансплантации почки, смерть от почечной недостаточности). Линейная связь между ЭАМ и сердечно-сосудистыми осложнениями прослеживалась даже в пределах диапазона нормоальбуминурии. Сочетание макроальбуминурии и сниженной СКФ оказалось наиболее неблагоприятным прогностическим признаком. У больных с отношением альбумин/креатинин мочи >300 мг/г и СКФ <60 мл/мин \times $1,73$ м² риск сердечно-сосудистых осложнений был повышен в 3,2 раза (95% ДИ 2,2–4,7), риск смерти от сердечно-сосудистых причин – в 5,9 раза (95% ДИ 3,5–10,2), риск прогрессирования патологии почек – в 22,2 раза (95% ДИ 7,6–64,7) в сравнении с пациентами с нормальными ЭАМ и СКФ [26].

Данные наблюдения (в среднем на протяжении 5,7 года) за 66 065 пациентами с СД2, включенными в шведский национальный регистр СД, подтверждают роль альбуминурии и СКФ как независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии. У больных с НА-ХБП снижение функции почек оказалось предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин. Исследование выявило различия в структуре факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с нормальной и повышенной ЭАМ. Качество контроля гликемии (уровень HbA1c), курение и гиперлипидемия являлись факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с повышенной альбуминурией, в то время как у больных с НА-ХБП риск осложнений зависел от артериального давления и не был связан с качеством контроля гликемии [27].

Диагностика и мониторинг

Практически важен вопрос о диагностических маркерах, способных выявлять поражение почек в отсутствие альбуминурии. Следует помнить, что «занижение» значений СКФ при расчете по эндогенному креатинину, особенно при использовании формулы MDRD, может вести к гипердиагностике ХБП у больных с нормоальбуминурией [28, 29]. Дополнительным индикатором фильтрационной функции, приемлемым для клинической практики, является цистатин С. Эксперты KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) рекомендуют использовать цистатин С как дополнительный к креатинину способ определения фильтрационной функции почек [30]. Показано, что измерение уровня цистатина С в сыворотке крови с расчетом СКФ по двум параметрам (креатинину и цистатину С) повышает точность диагностики ХБП у больных СД [28, 31].

С учетом данных морфологических исследований, маркеры канальцевого повреждения и интерстициального фиброза могут оказаться полезными в диагностике НА-ХБП. В качестве перспективных маркеров рассматриваются липокаин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL), хитиназа-3-подобный белок, плазменный ростовой дифференцирующий фактор 15, N-ацетилглюкозаминидаза и другие молекулы [32–34]. Ранние этапы фиброза почек у больных СД отражает мочевого экскреция коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [35]. По мере снижения фильтрационной функции почек в плазме крови больных СД увеличивается уровень медиаторов фиброза и воспаления, в числе которых TGF- β , моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), интерлейкин-6 [36], макрофагальный колонистимулирующий фак-

тор (M-CSF), макрофагальный воспалительный протеин 1α (MIP-1α) [37]. Заметим, что диагностическое значение указанных биомаркеров ограничивает их низкая специфичность по отношению к патологии почек.

Увеличение альбуминурии является доказанным предиктором снижения функции почек и развития терминальной почечной недостаточности у больных с ХБП [38]. Продолжается поиск маркеров, способных прогнозировать снижение СКФ в отсутствие альбуминурии. В последние годы изучается возможность использования «омиксных» технологий и системно-биологических подходов для мониторинга и прогнозирования течения ДН. Показано, что панель белков плазмы крови, созданная на основе анализа «больших данных» и включающая хитиназа-3-подобный протеин 1, гормон роста 1, фактор роста гепатоцитов, матриксные металлопротеазы 2, 7, 8 и 3, тирозинкиназу, рецептор ФНО-α, может использоваться для прогнозирования снижения СКФ у больных СД2 [39]. Исследование спектра экскретируемых с мочой белков (протеома мочи) также рассматривается как перспективный метод прогноза ДН [28, 40]. Анализ информации по спектру белков мочи 2672 больных с ХБП (включая 2044 больных СД) в базе данных Human Urinary Proteome показал преимущества протеома мочи перед альбуминурией как предиктора снижения функции почек у больных с исходной СКФ >70 мл/мин × 1,73 м². Напротив, у больных с более выраженной ХБП (СКФ <50 мл/мин × 1,73 м²) альбуминурия оказалась более надежным прогностическим признаком снижения фильтрации [41]. Новые возможности в диагностике ДН открывают исследования мочевой экскреции микроРНК [42, 43]. Значимость указанных индикаторов как возможных диагностических маркеров и предикторов прогрессирования НА-ХБП требует дальнейшего изучения.

Перспективы изучения

Принятие факта НА-ХБП как распространенного варианта поражения почек при СД ставит перед исследователями и врачами целый ряд важных вопросов. Прежде всего, это вопрос о клинической идентичности (гетерогенности) данного варианта ХБП. Очевидно, что снижение СКФ на фоне нормоальбуминурии могут иметь: а) пациенты,

у которых повышенная ЭАМ имела в прошлом, но исчезла, например, на фоне интенсификации лечения; б) пациенты, у которых повышение ЭАМ «запаздывает» по сравнению со снижением СКФ и, следовательно, развивается в дальнейшем; в) пациенты, у которых нормоальбуминурия будет сохраняться, несмотря на прогрессирующее снижение функции почек.

Требует дальнейшего изучения вопрос о конкордантности разных вариантов течения ДН с другими сосудистыми осложнениями СД и коморбидными состояниями. Остается актуальным изучение молекулярных аспектов патогенеза, факторов риска и естественной эволюции НА-ХБП.

В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации по особенностям ведения больных СД с НА-ХБП. Пациенты с низкой СКФ и нормоальбуминурией обычно исключаются из клинических исследований лекарственных препаратов – нефропротекторов. Клиническую гетерогенность ХБП при СД целесообразно учитывать при планировании клинических исследований и интерпретации их результатов.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о смене клинической парадигмы (патоморфозе) ХБП у больных СД. В настоящее время НА-ХБП, характеризующаяся снижением СКФ при отсутствии повышения альбуминурии, стала распространенным вариантом течения диабетического поражения почек. Наиболее часто НА-ХБП встречается у больных СД2, особенно среди женщин. Морфологически данный вариант характеризуется гетерогенностью изменений в почках, у части больных тубулоинтерстициальные изменения и поражения крупных сосудов преобладают над изменениями в клубочках. Наличие НА-ХБП у больных СД увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Изучение особенностей патогенеза, патоморфологии, клинических характеристик НА-ХБП у больных СД, разработка подходов к ранней диагностике и лечению данного осложнения – задачи для будущих исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;65(1):45-49 [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012;65(1):45-49 (In Russ.)].
2. Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):267-272. doi: 10.1053/j.ackd.2014.03.007
3. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, Xiao L, Sun L. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med*. 2017; in press. doi: 10.1007/s11684-017-0542-7
4. Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, Hojs R, Abbate M, de Vries AP; ERA-EDTA Diabetes Working Group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382-391. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00094-7
5. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-610. doi: 10.1001/jama.2016.10924
6. Pavkov ME, Mason CC, Bennett PH, Curtis JM, Knowler WC, Nelson RG. Change in the distribution of albuminuria according to estimated glomerular filtration rate in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1845-1850. doi: 10.2337/dc08-2325
7. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29(9):1802-1809. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6
8. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-1839. doi: 10.2337/db05-1620
9. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust*. 2006;185(3):140-144.
10. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1161-1167. doi: 10.1093/ndt/gfp579
11. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536-1543. doi: 10.2337/dc09-1098
12. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, Hägg S, Masar R, Saraheimo M, Tolonen N, Wadén J, Groop PH, Forsblom CM; FinnDiane Study

- Group. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2128-2133. doi: 10.2337/dc15-0641
13. Penno G, Russo E, Garofolo M, Daniele G, Lucchesi D, Giusti L, Sancho Bornez V, Bianchi C, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2017;60(6):1102-1113. doi: 10.1007/s00125-017-4251-1
 14. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):905-915. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7
 15. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П., Братова Н.П. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(5):3-8 [Bondar IA, Klimontov VV, Nadeev AP, Bgatova NP. Early renal changes in type 1 diabetes. *Problemy Endokrinologii*. 2007;53(5):3-8 (In Russ.)].
 16. Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia*. 2008;51(8):1347-1355. doi: 10.1007/s00125-008-1051-7
 17. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003;52(4):1036-1040. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1036
 18. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-1035. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1031
 19. Weil EJ, Lemley KV, Mason CC, Yee B, Jones LI, Blouch K, Lovato T, Richardson M, Myers BD, Nelson RG. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012;82(9):1010-1017. doi: 10.1038/ki.2012.234
 20. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, Macisaac RJ. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626. doi: 10.2337/dc12-2572
 21. Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(2):417-426. doi: 10.1038/ki.2014.206
 22. Корбут А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):53-63 [Korbut AI, Klimontov VV. Incretin-based therapy: renal effects. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):53-63 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM7727
 23. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):75-84 [Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):75-84 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8005
 24. Boronat M, García-Cantón C, Quevedo V, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2014;36(2):166-170. doi: 10.3109/0886022X.2013.835266
 25. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Hadimeri H, Svensson MK. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes – the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1236-1243. doi: 10.1093/ndt/gfq535
 26. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-1821. doi: 10.1681/ASN.2008121270
 27. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):520-529. doi: 10.1177/1479164113500798
 28. Lin CH, Chang YC, Chuang LM. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspectives. *World J Diabetes*. 2016;7(14):290-301. doi: 10.4239/wjdv.7.i14.290
 29. Rigalleau V, Blanco L, Alexandre L, Pupier E, Lasseur C, Barthe N, Combe C. Normoalbuminuric chronic kidney disease in type 1 diabetes: is it real and is it serious? *Diabetologia*. 2017; in press. doi: 10.1007/s00125-017-4378-0
 30. 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 Suppl*. 2013;3:1-150. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
 31. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазулина О.Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(1):87-93 [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):87-93 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2015187-93
 32. Lacquaniti A, Donato V, Pintauro B, Di Vieste G, Chirico V, Buemi A, Di Benedetto A, Arena A, Buemi M. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol*. 2013;50(6):935-942. doi: 10.1007/s00592-013-0485-7
 33. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2). doi: 10.1002/dmrr.2841
 34. Bouvet BR, Paparella CV, Arriaga SM, Monje AL, Amarilla AM, Almará AM. Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):798-801. doi: 10.1590/0004-273000003010
 35. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Парфентьева Е.М., Романов В.В., Надеев А.П. Экскреция с мочой фиброгенных и антифиброгенных факторов роста у больных сахарным диабетом 1-го типа: взаимосвязь с диабетической нефропатией. *Терапевтический архив*. 2012;84(6):36-40 [Bondar IA, Klimontov VV, Parfentjeva EM, Romanov VV, Nadeev AP. Urinary excretion of profibrotic and antifibrotic growth factors in type 1 diabetic patients: the relation with diabetic nephropathy. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2012;84(6):36-40 (In Russ.)].
 36. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефтортова И.И., Ситкин И.И., Ильин А.В., Арбузова М.И., Гончаров Н.П., Капия Г.В., Александров А.А., Кухаренко С.С., Шестакова М.В., Дедов И.И. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):134-141 [Shamkhalova MS, Kurumova KO, Klefortova II, Sitkin II, Il'in AV, Arbuzyova MI, Goncharov NP, Katsiya GV, Aleksandrov AA, Kukharensko SS, Shestakova MV, Dedov II. Factors promoting development of renal tubulointerstitial lesions in patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):134-141 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5502
 37. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е., Тянь Н.В., Фазулина О.Н., Романов В.В. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):45-49 [Konenkov VI, Klimontov VV, Myakina NE, Tian NV, Fazullina ON, Romanov VV. Increased serum concentrations of inflammatory cytokines in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2015;87(6):45-49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587645-49
 38. Carrero JJ, Grams ME, Sang Y, Ärnlöv J, Gasparini A, Matsushita K, Qureshi AR, Evans M, Barany P, Lindholm B, Ballew SH, Levey AS, Gansevoort RT, Elinder CG, Coresh J. Albuminuria changes are associated with subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Kidney Int*. 2017;91(1):244-251. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.037
 39. Mayer G, Heerspink HJ, Aschauer C, Heinzl A, Heinze G, Kainz A, Sunzenauer J, Perco P, de Zeeuw D, Rossing P, Pena M, Oberbauer R; SYSKID Consortium. Systems Biology-Derived Biomarkers to Predict Progression of Renal Function Decline in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(3):391-397. doi: 10.2337/dc16-2202
 40. Zürlig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE, Panagiotopoulos S, Persson F, Rossing P. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2012;61(12):3304-3313. doi: 10.2337/db12-0348
 41. Pontillo C, Jacobs L, Staessen JA, Schanstra JP, Rossing P, Heerspink HJ, Siwy J, Mullen W, Vlahou A, Mischak H, Vanholder R, Zürlig P, Jankowski J. A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; in press. doi: 10.1093/ndt/gfw239
 42. Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, Huang D, Bernardo J, Ellis D, Orchard T, Galas D, Johnson J. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(1):e54662. doi: 10.1371/journal.pone.0054662
 43. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50 [Kamyshova E, Bobkova I, Kutyrina I. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):42-50 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8237

Поступила 13.06.2018