© В.А.Добронравов, 1997 г.
УДК 616.61-08-02:616.379-008.64.001

В.А.Добронравов

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, лечение.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, treatment.

Диабетическая нефропатия (ДН) в настоящее время является наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности (ПН). Рост числа подобного рода больных является драматическим - в 1984 г. из новых больных, требующих проведения заместительной почечной терапии, 11% в Европе и 27% в США были пациентами с ДН; в 1993 г. эти показатели составили соответственно 17% и 36% [46, 47]. Увеличение частоты ДН в стадии ХПН связывают с увеличением частоты самого сахарного диабета (СД), в основном, II типа за счет общего постарения популяции и снижения смертности от сердечно-сосудистых осложнений [25]. В качестве примера можно привести следующие цифры: с 1980 по 1992 г. число новых больных СД с ПН в возрасте 25 - 44 лет увеличилось в 2 раза, за это же время число больных СД в возрасте более 65 лет возросло в 10 раз. Поскольку средний интервал между установлением диагноза диабета и развитием постоянной протеинурии составляет около 20 лет, то вышеприведенные цифры позволяют предполагать, что через 10 - 15 лет Европу может захлестнуть волна пациентов с диабетом, требующих проведения заместительной почечной терапии - диализа, трансплантации почки - со всеми вытекающими отсюда экономическими и медицинскими последствиями [38] . Тем более, что выживаемость больных СД при этих методах лечения существенно ниже, чем при другой почечной патологии [27], в основном, за счет сердечно-сосудистых осложнений [20,23]. Вышеизложенные эпидемиологические данные сделали аспекты прогрессирования и терапии ДН в настоящее время объектом пристального внимания со стороны нефрологов всего мира.

Терапевтические подходы к профилактике и замедлению темпов прогрессирования ДН базируются на современных представлениях о различных патогенетических механизмах заболевания, среди которых можно выделить недостаточный контроль уровня гликемии, образование продуктов повышенного гликозилирования, клубочковую гипертензию-гиперфильтрацию на фоне повышения системного артериального давления и активации внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы.

Контроль уровня гликемии

Недостаточный контроль содержания глюкозы в крови при СД, также как и его маркер - повышенная концентрация гликозилированного гемоглобина - тесно связаны с развитием микроангиопатий при СД I и II типа [21] и, особенно, с возникновением ранних стадий ДН [26]. Механизм патологического действия гипергликемии опосредован рядом механизмов, включая повышение концентраций продуктов неферментного гликозилирования, нарушениями метаболизма миоинозитола, увеличенным de novo синтезом диацилглицерола и активацией протеинкиназы С, а также модуляцию гормонов и факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста (TGF-β), играющего важную роль в развитии гипертрофии клубочка [22, 52]. Вместе с тем, показано, что более жесткий контроль гликемии, сам по себе, замедляет темпы прогрессирования почечной недостаточности у больных СД I типа и протеинурией. Однако, по всей видимости, если более тщательный контроль диабета будет начат до развития почечных осложнений, то это может предотвратить их развитие в будущем. Так, в исследовании DCCT [44] продемонстрировано

уменьшение частоты не только протеинурии и ПН на фоне интенсивного лечения гипергликемии, но и значительное сокращение частоты микроальбуминурии - маркера ранних стадий ДН. Снижение риска ДН составило от 40% до 60% [44]. Более тщательный контроль гликемии приводит к увеличению исходно сниженной клубочковой фильтрации [29], а также препятствует появлению типичных для ДН гломерулярных изменений в трансплантированной почке [8]. Таким образом, жесткий контроль уровня гликемии с самого начала СД имеет крайне важное значение в предотвращении развития почечных осложнений диабета.

Значение продуктов повышенного гликозилирования и их коррекция

По-видимому, в значительной мере влияние гипергликемии на почки осуществляется через продукты повышенного гликозилирования белков (ППГ). Показано, что продукты ковалентного неэнзиматического связывания протеинов и глюкозы аккумулируются в тканях больных СД, нарушая структурные свойства внеклеточного матрикса, вызывая утолщение базальной мембраны и увеличение ковалентно связанных липопротеидов низкой плотности и иммуноглобулина G [47]. Кроме того, ППГ вызывают и целый ряд клеточно-опосредованных изменений, приводящих к дисфункции сосудов, увеличению продукции внеклеточного матрикса, гломерулосклерозу. Изменения функций клеток ППГ опосредованы через соответствующий рецепторный комплекс на их поверхности. Он идентифицирован на различных типах клеток - премиелоидных, лимфоидных, моноцитарно-макрофагальных, эндотелиальных, гладкомышечных, фибробластах, т.е. на клетках, непосредственно участвующих в развитии и прогрессировании почечной патологии. Добавление ППГ к культуре мезангиальных клеток приводит к увеличению м-РНК и увеличению продукции фибронектина, ламинина IV типа коллагена и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) - ключевого фактора гломерулосклероза [14, 47].

Клиническое значение ППГ в возникновении и прогрессировании ДН доказано введением их животным без признаков СД. На фоне длительного применения ППГ развивается типичная морфологическая картина и клинические признаки ДН [47]. При этом параллельное назначение аминогуанидина, препарата, уменьшающего образование ППГ, или введение моноклональных антител к гликозилированному альбумину значительно уменьшает выраженность патологических изменений [15, 47]. Клинические испытания аминогуанидина на больных в настоящее время полностью не завершены. Сейчас проводится 3-я фаза испытаний при СД I типа и ДН в стадии протеинурии, которые покажут будут ли снижаться темпы прогрессирования заболевания при применении аминогуанидина у людей.

Значение клубочковой гипертензии/ гиперфильтрации в прогрессировании ДН и основные пути ее коррекции

В 80-х годах была продемонстрирована тесная связь, аналогичная связи повышения системного артериального давления и структурных изменений артериол, но касающаяся влияния изолированной клубочковой гипертензии и гиперфильтрации на пролиферацию, повреждение эндотелия, капиллярные микротромбозы и гломерулосклероз [49, 50]. Суть нарушений внутриклубочковой гемодинамики состоит в дилатации афферентной артериолы из-за нарушения ауторегуляции и спазма эфферентной артериолы на фоне повышения ее чувствительности к прессорным агентам - ангиотензину II, норадреналину, вазопрессину [3, 5], что приводит к повышению интра-гломерулярного давления [4]. Механическое влияние на стенку капилляра клубочка вызывает увеличение синтеза I и IV типов коллагена, ламинина, фибронектина, TGF-β, что, в конечном итоге, приводит к увеличению внеклеточного матрикса, а затем и к гломерулосклерозу [16, 28]. К развитию процессов внутриклубочковой гипертензии-гиперфильтрации, по-видимому, имеют отношение следующие факторы: системная артериальная гипертензия (через повышение давления на входе в клубочек), активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы с развитием спазма эфферентной артериолы, гипергликемия и избыточное потребление белка.

Ограничение белка в диете

Тридцатилетний опыт использования низкобелковой диеты свидетельствует о ее благоприятном влиянии на замедление прогрессирования почечной патологии, включая

и ДН [36]. К сожалению, в одно из крупнейших исследований о влиянии низкобелковой диеты на темпы прогрессирования ПН (MDRD) не были включены пациенты с СД и ДН. Однако в более поздних работах был продемонстрирован отчетливый положительный эффект ограничения потребления белка на скорость снижения почечной функции у больных ДН при СД I типа и начальной ПН [51]. Суточное потребление белка в этом исследовании ограничивали до 0,6 г/кг. Важно отметить, что такая степень ограничения белка в течение длительного времени (до 5 лет) не приводила ни к каким существенным побочным эффектам - нарушению пищевого баланса, изменению липидного профиля крови, качеству контроля гликемии. Положительный эффект данной диеты в отношении сохранения функции почек может быть получен даже у больных с начальными ее нарушениями при СКФ более 45 мл/мин. Поэтому ограничивать потребление белка следует уже при начальных признаках ПН.

Лечебный эффект низкобелковой диеты объясняется тем, что она приводит с снижению гиперфильтрации в оставшихся нефронах, которая является одним из основных патофизиологических механизмов, ведущих к развитию склерозирования клубочков [12].

Контроль системного артериального давления

В достаточно большом количестве исследований показано, что у пациентов с инсулинозависимым СД и нарушениями функции почек уменьшение выраженности системной артериальной гипертензии снижает темпы прогрессирования ПН [11, 31,33]. Следует отметить, что в цитируемых работах исходный уровень АД был очень высоким и полной его коррекции достигнуто не было. Несмотря на это, эффект антигипертензивной терапии в отношении сохранения почечной функции был отчетливым, поэтому можно ожидать, что более полный контроль системного АД будет еще эффективнее. Действительно, недавними исследованиями показано, что достижение более низких цифр артериального давления в группе больных с ПН, включавших и ДН, приводит к более выраженному замедлению снижения СКФ и уменьшению протеинурии. Причем, чем больше исходный уровень протеинурии, тем более выраженное снижение системного АД должно быть достигнуто [37].

Тщательный подбор антигипертензивной терапии необходим уже в начальных стадиях ДН, так как у больных с микроальбуминурией контроль АД приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой, а эффект антигипертензивной терапии уменьшается по мере прогрессирования альбуминурии [32].

В большинстве исследований изучалось влияние снижения АД на течение ДН при СД I типа. Аналогичные закономерности можно ожидать и для инсулинонезависимого СД, поскольку уровень системного АД в этом случае также коррелирует с выраженностью альбуминурии [32]. В настоящее время проводится специальное исследование (ABCD), задачей которого является более точное определение роли артериальной гипертензии в развитии осложнений, связанных с СД II типа [42].

По всей видимости, механизмы благоприятного действия снижения системного АД при ДН связаны с уменьшением внутриклубочковой гипертензии и уменьшением давления на стенку гломерулярных капилляров.

Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

С РАС связывают целый ряд патогенетических механизмов, определяющих развитие и прогрессирование ДН. Они связаны с формированием системной артериальной гипертензии, внутриклубочковой гипертензии, повышенным проникновением в мезангий макромолекул с развитием неблагоприятных изменений клеток мезангия и внеклеточного матрикса, ведущих к гломерулосклерозу, а также к прямой стимуляции продукции медиаторов гломерулосклероза, в частности TGF-β [52].

Поводом для проведения клинических испытаний ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) послужили многочисленные исследования на животных, в которых был показан протективный эффект этой группы препаратов в отношении гломерулярной морфологии и функции почек. У крыс при длительном применении ИАПФ уменьшались морфологические и функциональные проявления ДН, на фоне снижения транскапиллярного клубочкового давления. Другие препараты подобным эффектом не обладали [3].

Вызывая снижение клубочковой гиперфильтрации на ранней (микроальбуминурической) стадии ДН у животных, назначение

ИАПФ приводит к уменьшению или стабилизации уровня микроальбуминурии и предотвращает наступление развернутой картины болезни [3, 4]. Отчетливый клинический эффект применения ИАПФ сохраняется и при развернутых стадиях ДН. На большой группе больных СД I типа и признаками явной нефропатии, получавших каптоприл, показано снижение риска на 48,5% в отношении развития начальной ПН и также уменьшение риска в отношении окончательного исхода - диализа, трансплантации, почечной смерти на 50,5% [24].

У больных с СД II типа был также проведен ряд клинических испытаний эффекта ИАПФ в отношении развития протеинурии и ПН. Исследование эналаприла показало хороший эффект препарата, заключавшийся в снижении уровня микроальбуминурии, предотвращении развития протеинурии и ПН [40].

Сам про себе факт уменьшения протеинурии на фоне применения ИАПФ имеет важное значение, поскольку ее выраженность является независимым фактором прогноза при ДН и других гломерулопатиях [1, 13, 37]. Снижение протеинурии при применении ИАПФ можно добиться даже в запущенных стадиях ДН при развитии нефротического синдрома, уменьшение потери белка с мочой при этом сопровождается и стабилизацией функции почек [19].

Особо следует подчеркнуть то, что антипротеинурический эффект и замедление развития снижения функции почек при применении ИАПФ не зависят от их эффекта в отношении системного артериального давления. Это подтверждается мета-анализом большого количества исследований антигипертензивных препаратов при ДН [48] и имеет важное клиническое значение - ИАПФ оказывают ренопротективный эффект не только при сочетании ДН и гипертензией [34], но и у больных ДН с нормальным АД [35, 39].

Ренопротективный эффект ИАПФ обусловлен целым рядом факторов, среди которых можно выделить нормализацию внутриклубочковой гемодинамики, препятствие трофическим эффектам ангиотензина II, связанным со стимуляцией клеточной и гломерулярной гипертрофии [9, 17, 18], подавление накопления мезангиального матрикса [41]. Кроме того, ИАПФ уменьшают выраженность патологических изменений подоцитов, что снижает проницаемость базальной мембраны и, по-видимому, является структурной основой антипротеинурического действия как специфического свойства этой группы препаратов [2].

Применение антагонистов кальция

Внутриклеточный кальций играет существенную роль в патофизиологии ДН, поскольку гемодинамические эффекты многих цитокинов, включая ангиотензин II, опосредованы увеличением содержания внутриклеточного кальция [5]. Это позволяет предполагать, что почечные эффекты ИАПФ и антагонистов кальция могут быть схожими, так как последние так же уменьшают вазоконстрикцию и подавляют гипертрофическое и гиперпластическое действие ангиотензина II и других митогенов на мезангиальные и гладкомышечные клетки [5, 43]. Однако таким действием обладают только негидропиридиновые препараты - верапамил и дилтиазем, по-видимому, вследствие их особого влияния на гломерулярную проницаемость [6]. Хотя длительных исследований антагонистов кальция при ДН не было, совсем недавно получены обнадеживающие результаты - антагонисты кальция, также как и лизиноприл, существенно уменьшали экскрецию альбумина и замедляли снижение клубочковой фильтрации у больных ДН [7]. Возможно, что комбинированная терапия ИАПФ и антагонистами кальция может дать дополнительный эффект в отношении замедления прогрессирования ДН [6].

Ингибирование альдозредуктазы

При гипергликемии глюкоза начинает шунтироваться по сорбитоловому пути, что приводит к повышению содержания сорбитола и уменьшению количества миоинозитола в клубочках, нервах и хрусталике. Предотвращение этого процесса с помощью ингибирования альдозредуктазы теоретически может способствовать уменьшению морфологических и клинических проявлений ДН [10, 30]. Однако, результаты текущих клинических испытаний ингибиторов альдозредуктазы пока не опубликованы.

Заключение

Приведенные данные позволяют утверждать, что при лечении ДН можно добиться существенного замедления темпов прогрессирования этого осложнения СД и отдаления, а возможно,

и предотвращения развития ПН. Несмотря на то, что более эффективно вмешательство на более ранних - микроальбуминурических - стадиях ДН, эффективное лечение также можно проводить и в запущенных случаях, даже при наличии нефротического синдрома и ПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде (Является ли морфологическая форма хронического гломерулонефрита фактором, определяющим прогноз?) // Тер. арх.- 1994.- Т.66, N 6.- С.15-18.
2. Amann K., Nichols C., Tornig J. et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.- 1996. - Vol. 11. - P.1003-1011.
3. Anderson S., Rennke H.G., Garcia D.L. et al. Short and long - term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat // Kidney Int.- 1989.- Vol. 36.- P. 526-536
4. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomised diabetic rats //Kidney Int.1992.- Vol. 41.- P. 891-897.
5. Bakris G.L. Abnormalities of calcium and the diabetic hypertensive patients: Implications for renal preservation // Calcium antagonists in clinical medicine / Ed. M. Epsteun. Philadelfia: Hanley & Belfus.- 1992.- P.367-389.
6. Bakris G.L., Williams B. ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined: Is there a difference on progression of diabetic renal disease // J. Hyprtens.- 1995.- Vol. 13, Suppl.2. -P.95-101.
7. Bakris G.L., Copley J.B., Vicknair N. et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM assosiated nephropathy // Kidney Int.-1996.- Vol. 50.-P. 1641-1650.
8. Barbosa J., Steffes M.W., Sutherland D.E.R. et al. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions: 5-year randomised controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients // J. Amer. Med. Ass.- 1994. - Vol. 272.- P. 600-606.
9. Berk B.C., Vekstein V., Gordon H.M., Tsuda T. Angiotensin II - stimulated protein synthesis in cultured smuuth muscle cells // Hypertension.- 1989.- Vol. 13.-P. 305 -314.
10. Beyer-Mears A., Murray F.T. Del Val M. et al. Reversal of proteinuria by sorbinil, an aldose reductase inhibitor in spontaneousle diabetic (BB) rats // Pharmacol.- 1988.- Vol. 36.-P. 112-120.
11. Bjorck S., Nyberg G., Mulec H. et al. Benefical effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy // Brit. Med. J.- 1986.- Vol. 293.- P. 471-474.
12. Brenner B.M., Meyer T.W., Hosteller T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kindey disease: the role of hemodinamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease //N. Engl. J. Med.- 1982.- Vol. 307.- P. 652-659.
13. Breyer J., Bain R., Evans J. et al. Predictors of the progression of renal insufficincy in patients witn insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy // Kidney Int.- 1996.- Vol. 50.-P. 65 1651-1658.
14. Cohen M., Ziyadeh F.N. Amadory glucose adducts modulate mesangial cells growth and collagen gene expression // Kidney Int.- 1994.- Vol. 45.- P. 475-484.
15. Cohen M., Hud E., Wu V.Y. Amelioration of diabetic nephropathy by treatment with monoclonal antibodies against glycated albumin // Kidney Int.- 1994.- Vol. 45.- P. 1673-1679.
16. Cortes P., Riser B.L., Zhao X., Narins R.C.G. Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain mediators of glomerular pressure injury //Kidney Int.- 1994.- Vol. 45(suppl).- P. 811-816.
17. Fogo A., Ishicawa I. Evidence of the central growth promoters in the development of sclerosis // Semin. Nephrol.-1989.- Vol. 9.-P. 329-342.
18. Fogo A., Yoshida Y., Ishicawa I. Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys // Kidney Int. - 1990.- Vol. 38.-P. 1068-1074.
19. Herbert L.A., Bain R.P., Verme D. et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes // Kidney Int.-1994.- Vol. 46.-P. 1688-1693.
20. Khan I.H., Catto G.R.D., Edward N. et al. Influence of coexisting disease on survival on renal replacement therapy // Lancet.- 1993.- Vol. 341.- P. 415-418.
21. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med.- 1996.- Vol. 124 (1 Pt 2).- P. 90-96.
22. Ladson-Wofford S., Riser B.L., Cortes P. High extracellular glucose concentration increase receptors for transformation growth factor in rat mesangial cells in culture. [abstract] / /J. Amer. Soc. Nephrol.- 1994 .- Vol.5.- P. 696.
23. Lemmers M.J., Barry J.M.. Major role of arterial disease in morbidity and mortality after kidney transplantation in diabetic recipiens // Diabetes Care.- 1991.- Vol. 14.- P. 295-301.
24. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. and Rodhe R.D. The effect of angiotensinconverting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy //New Engl. J. Med.- 1993.- Vol. 329.-P.1456-1462.
25. Lippert G., Ritz E., Schwarzbeck A., Schneider P. The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II - an epidemiological analysis // Nephrol.Dial.Transplant.- 1995.- Vol. 10.- P. 462-467.
26. Lloyd C.E., Becker D., Ellis D., Orchard T.J. Incidence of complications in insulin-dependent diabetes mellitus: a survival analysis // Amer. J. Epidemiol.- 1996.- Vol.143.- P. 431-441.
27. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in haemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities / / Amer. J . Kidney Dis.- 1990.- Vol. 115.- P. 458-482.
28. Malec A.M., Gibbons G.H., Dzau V.J., Izumo S. Fluid Shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet derived growth factor B chain in vascular endotheline //J. Clin. Invest.- 1993. - Vol. 92.- P. 2013-2021.
29. Manto A., Cotroneo P., Marra G. et al. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes // Kidney Int. - 1995.- Vol. 47. - P.231-235.
30. Mayer S.M., Steffes M.W., Azar S. et al. Effects of sorbinil on glomerular structure and function in long-term diabetic rats // Diabetes.- 1989.- Vol. 38.-P. 839-846.
31. Morgensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // Brit. Med. J.-1982.- Vol. 285.- P. 685-688.
32. Morgensen C.E. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy //Brit. Heart J.- 1994.- Vol. 72, Suppl.-P. 38-45.

33. Parving H.-H., Andersen A.R., Smidt U.M. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy // Brit. Med. J.- 1987.- Vol. 294.- P. 1443-1447.

34. Parving H.-H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy // Brit. Med. J.- 1988.- Vol. 27.-P. 1086-1091.

35. Parving H.-H., Hommel E., Damkjer Nielsen M., Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy // Brit.Med.J.- 1989.- Vol. 299.-P. 533-536.

36. Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J. et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis // Ann. Intern. Med. - 1996.- Vol. 124.- P. 627-632.

37. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease (The Modification of Diet in Renal Disease Study) // Ann. Intern. Med.- 1995.- Vol.123.- P. 754-762.

38. Raine A.E.G. The rising tide of diabetic nephropathy-the warning before the flood? // Nephrol.Dial.Transpant.- 1995.- Vol. 10.- P. 460-461.

39. Ravid M., Savin H., Jurtin I. et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-coverting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients // Ann. Int. Med.- 1993.- Vol. 118.-P. 577-581.

40. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study // Arch. Intern. Med. - 1996.- Vol. 156.-P.286-289.

41. Remuzzi A., Puntorieri S., Battalgia C. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat // J. Clin. Invest.- 1990.- Vol.85.-P. 541-549.

42. Schrier R.W., Savage S. Appropriate blood pressure control in type II diabetes (ABCD Trial): Implications for complications // Amer. J. Kidney Dis.- 1992.- Vol. 20.- P. 653-657.

43. Schultz P., Raij L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers // Hypertension.-1990.- Vol. 15, Suppl. 1.- P. 176-180.

44. The diabetes control and complication trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med.- 1993. - Vol. 329.- P. 977-986.

45. USRDS (United States Renal Data System). Annual Data Report. USRDS, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda // Amer. J. Kidney Dis.- 1995.- Vol. 26, Suppl.2.- P.1-186.

46. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993 // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995.- Vol. 10, Suppl. 5.- P.1-25.

47. Vlassara H. Advanced glycation in diabetic renal and vascular disease //Kidney Int.- 1995.- Vol. 48, Suppl. 51.- P. 43 - 44.

48. Weidmann P., Schneider M., Bohlen M. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis //Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, Suppl. 9.-P. 39-45.

49. Zatz R., Meyer T.V., Rennke H.G., Brenner B.M. Predominance of hemodinamic rather than metabolic factors in the pathigenesis of diabetic glomerulopathy // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.-1985.- Vol. 82.- P. 5963-5967.

50. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.V. et al. Prevention of diabetic nephropathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension // J. Clin. Invest.- 1986.- Vol. 77.- P. 1925-1930.

51. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. et al. Effect of restricting dietary protein in the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J.Med.- 1991.- Vol. 324.- P. 78-84.

52. Ziyadeh F.N., Sharma K. Role of transforming growth factor - in diabetic glomegulosclerosis and renal hypertrophy / / Kidney Int.- 1995.- Vol. 48, Suppl.51.- P. 34-36.