

© К.В. Скобелева, Л.В. Тыртова, 2021
УДК 616.379-008.64 : 616.61]-02 : 577.175.532.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-43-51

*К.В. Скобелева**, *Л.В. Тыртова*

УЧАСТИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Одна из ключевых ролей в развитии диабетической нефропатии (ДН) принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), которая участвует в регуляции гемодинамики, системного и внутривисцерального давления, продукции профиброгенных и ростовых факторов, ремоделировании сосудов. В конце XX века были обнаружены локальные (тканевые) элементы РААС от ренина до альдостерона непосредственно в тканях и органах-мишенях (в том числе в почках). Тканевым РААС отводят ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета (СД): сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии и ретинопатии. Именно это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой активности ренина плазмы (АРП) [1]. Установлено, что активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков ДН, что дает возможность для более ранней профилактики и коррекции начальных изменений при исследовании ее компонентов, а также снижения инвалидизации и выхода пациентов в хроническую болезнь почек. Учитывая тенденцию к «омоложению» сахарного диабета, лабильность течения заболевания в детском возрасте, высокую гормональную активность у данной группы пациентов и, следовательно, больший риск развития осложнений, своевременная диагностика начальных проявлений ДН имеет высокую актуальность и востребованность.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сахарный диабет 1-го типа, гипергликемия

*К.В. Skobeleva**, *L.V. Tyrtova*

THE EFFECT OF THE COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN- ALDOSTERONE SYSTEM ON THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 1 DIABETES (REVIEW)

St.-Petersburg State Pediatric Medical University, St-Petersburg, Russia

ABSTRACT

One of the key roles in the development of diabetic nephropathy belongs to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is involved in the regulation of hemodynamics, systemic and intrarenal pressure, production of profibrogenic and growth factors, vascular remodeling. At the end of the twentieth century, local (tissue) RAAS elements from renin to aldosterone were found in tissues and target organs (including kidneys). Tissue RAAS plays a leading role in the development of vascular complications of diabetes mellitus (DM): cardiovascular disease, diabetic nephropathy, and retinopathy. It is this fact that explains in many ways the pathogenetic role of RAAS in the defeat of target organs even with normal or low plasma renin activity (ARP). RAAS activation occurs long before the clinical signs of diabetic nephropathy, which makes it possible for earlier prevention and correction of initial changes in the study of its components, as well as reducing disability and the output of patients in chronic kidney disease. Given the tendency to "rejuvenate" diabetes mellitus, the lability of the course of the disease in childhood, the high hormonal activity in this group of patients, and, therefore, the greater the risk of complications, the timely diagnosis of the initial manifestations of DN is of high relevance and relevance.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, type 1 diabetes, hyperglycemia

Для цитирования: Скобелева К.В., Тыртова Л.В. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(2):43-51. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-43-51

For citation: Skobeleva K.V., Tyrtova L.V. The effect of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system on the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes (Review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):43-51. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-43-51

Контактная информация:

Скобелева К.В. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2.
Тел.: 8-812-542-93-09. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

Corresponding author:

K.V. Skobeleva. 194100, Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2. 8-812-542-93-09. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

ВВЕДЕНИЕ

Целью обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений об изменениях в РААС при сахарном диабете 1-го типа и их влиянии на формирование диабетической нефропатии.

Актуальность. Сахарный диабет является глобальной мировой проблемой. Около 10% всех людей с диабетом имеют аутоиммунную природу заболевания. Статистика по сахарному диабету 1-го типа почти полностью представлена детьми и подростками, их насчитывается более 1,1 млн по всему миру на 2019 год. Несмотря на снижение скорости прироста заболевания в некоторых европейских странах, ежегодный прирост остается на уровне 3,4% [2]. По данным Федерального регистра РФ, общая численность пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на сегодняшний день составляет более 263 тыс человек, что составляет 174,4 на 100 тыс населения [3]. Ранее сообщалось, что количество заболевших СД среди детей до 18 лет в РФ на 31.12.2016 г. составило 33 081 человек, из них с СД 1 типа (СД1) – 95,9% (31 727 человек). Заболеваемость СД1 у детей в 2016 г. составила 14,2/100 тысяч детского населения, у подростков – 10,0/100 тысяч подросткового населения [4]. Несмотря на достижения в области контроля гликемии и артериального давления, ребенок с диагнозом СД1, как ожидается, будет жить на 17 лет меньше, чем сверстники без диабета [5–7]. СД ассоциируется с сокращением продолжительности жизни, значительными показателями болезненности, связанными со специфическими для диабета микроваскулярными и макроваскулярными осложнениями, снижением качества жизни [8]. Диабетическая болезнь почек – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация) [9]. Она является основной причиной неблагоприятного прогноза для жизни больных с СД. Одним из ведущих факторов развития хронической болезни почек (ХБП) остается длительность СД: при длительности СД1 <5 лет ХБП развивается у 5,1% пациентов, при СД1 >30 лет – у 48,0% [3].

Хроническое низкокодифференцированное воспаление (ХНВ) и активация врожденного иммунитета являются ключевыми факторами в патогенезе сахарного диабета [10]. В развитии ХНВ, а в дальнейшем и ДБП одна из главных ролей принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой

системе (РААС). На сегодняшний день известно о наличии локальных (тканевых) ее компонентов. Именно их активация играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. Кроме того, активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков диабетической нефропатии. Таким образом, исследование патофизиологических механизмов активации РААС дает возможность проведения более ранней профилактики и коррекции начальных изменений при исследовании ее компонентов, а также снижения инвалидизации и выхода пациентов в хроническую болезнь почек.

Особенности РААС при СД

Все компоненты РААС играют важную роль в развитии диабетической нефропатии. В последние несколько десятилетий появилась информация о роли РААС в регуляции роста и дифференцировки клеток, метаболизма внеклеточного матрикса (ВКМ) и хронического низкокодифференцированного воспаления [11]. Например, в формировании стадии почечного папиллярного некроза играют роль повышенные уровни ренина и ангиотензин II в почке, что подтверждено в экспериментальных исследованиях на трансгенных крысах, а стадия почечного тубулярного ацидоза, характеризующаяся гиперкалиемией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, ассоциирована с диабетическим гипоальдостеронизмом [12].

По современным представлениям пусковую роль в формировании диабетической нефропатии и активации РААС играет гипергликемия и связанные с ней нарушения метаболизма (исследования DCCT, UKPDS, ADVANCE). Гипергликемия изменяет гомеостаз, сосудистую проницаемость в клубочках, увеличивая поток крови и внутрикапиллярное давление, индуцирует снижение продукции NO на эфферентной стороне ренальных капилляров, тем самым повышая чувствительность к ангиотензину II с профибротическими эффектами [12–17]. Кроме того, при гипергликемии активизируется выработка АТII мезангиальными клетками с увеличением конверсии АТI в АТII, независимыми от ACE механизмами, к которым относятся такие энзимы, как тонин, трипсин, калликреин, катепсин G, химазы [18, 19]. В экспериментах со стрептозотоцин-индуцированным диабетом у мышей было показано снижение уровня ACE II, способного деградировать АТII в АТ (1-7) [20].

Формирующаяся гиперфльтрация является причиной афферентной артериолярной вазодилатации и эфферентной артериолярной вазоконстрикции, которые, в свою очередь, приводят к

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с последующей клубочковой гипертензией. Это обычно ассоциируется с гломерулярной гипертрофией, увеличением объема почки, повышением продукции эндотелина-1, который усиливает вазоконстрикцию, протеинурию, воспаление, клеточное повреждение и фиброз [21, 22]. Гипергликемия индуцирует активацию протеинкиназы С, увеличивает производство передовых конечных продуктов гликозилирования, стимулирует собственные клубочковые клетки к продуцированию TGF- β 1. В диабетических почках тубулярная гипертрофия наблюдается только через несколько дней гипергликемии. Параллельно с диабетическими гломерулярными изменениями увеличение ширины трубчатой базальной мембраны (ТБМ) является одним из самых ранних структурных изменений, которые могут быть легко количественно оценены в диабетической почке даже среди пациентов с нормоальбуминурией. Помимо клубочковых и канальцевых повреждений, сосудистые изменения и воспалительная клеточная инфильтрация также являются незаменимыми компонентами в формировании «сложного» микроокружения в диабетических почках. Гипергликемия вызывает перитубулярную миграцию перицита из капилляра в интерстициальное пространство. Капилляр становится дестабилизированным, что приводит к повреждению почек [17].

Устойчивая гипергликемия сама по себе увеличивает экспрессию ренина и ангиотензина, что приводит к увеличению ангиотензина II, который стимулирует ростовые факторы TGF- β и VEGF- α . Эти факторы участвуют в утолщении гломерулярной базальной мембраны, расширении мезангия, внеклеточном отложении белка и росту протеинурии [23, 24].

Также острая гипергликемия может индуцировать осмотический диурез, приводя к истощению объема и дегидратации и еще более увеличивая риск ОПП и его тяжесть [15].

Ангиотензин II оказывает свое физиологическое действие через рецепторы ангиотензина I и II (AT1R и AT2R). Через AT1R-эффекты включают: вазоконстрикцию, удержание натрия в проксимальных почечных канальцах, высвобождение альдостерона в надпочечниках; через AT2R-эффекты включают: вазодилатацию артериол, противовоспалительное действие на гладкомышечные клетки сосудов, антипролиферативные эффекты [25]. AT1R взаимодействуют с множеством протеинов G (Gq/11, G12, G13, Gi),

которые участвуют в продукции сигнальных молекул – фосфолипаза С/инозитолтрифосфат/диацилглицерол/ Ca^{2+} путь, MAPK, тирозин киназы и фосфатазы, НАДФ оксидазы, JAK-STAT путь, RhoA/Rho-киназы, усиливающих оксидативный стресс. Многие из этих сигнальных молекул, действуя на AT1R, потенцируют сосудосуживающий эффект [26, 27]. AT1R предварительно образует гетеромерный комплекс с рецептором для конечных продуктов позднего гликирования (RAGE). Активация AT1R ангиотензином II запускает трансактивацию цитозольного хвоста RAGE и экспрессию провоспалительного гена независимо от высвобождения лигандов RAGE или лиганд-связывающего эктодомена RAGE [28]. Ингибирование рецептора AT1 снижает продукцию фибротических цитокинов и накопление внеклеточного матрикса, снижает проницаемость почечного альбумина через регулирующие цитокины, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста [11]. Активация AT2R в эндотелии увеличивает внутриклеточный ацидоз и уровень плазменного калликреина, который вызывает выделение брадикинина и связывание с рецептором брадикинина (B2R). Брадикинин активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), которая участвует в продукции оксида азота. AT1R активирует НАДФН-оксидазу, основной источник продукции активных форм кислорода (АФК), благодаря которым происходит активация eNOS. Хроническая активация AT1R ведет к экспрессии АФК, которая активирует Рук2-киназы и, тем самым, увеличивает экспрессию эндотелина-1 [29]. Избыточное образование АПВ, вызванное гипергликемией, также способствует экспрессии GFAT (фруктоза-6-фосфатамифрансфераза) в гломерулярных мезангиальных клетках, которая запускает повышенную экспрессию генов TGF- β , ингибитора плазминогена-1, фибронектина, что является причиной утолщения базальной мембраны, мезангиального расширения и сосудистых повреждений.

Альдостерон является фактором риска развития воспаления и фиброза, вызывающих сердечно-почечное повреждение. Помимо влияния на минералокортикоидные рецепторы в классическом расположении дистального нефрона, эти эффекты опосредованы через минералокортикоидные рецепторы на гладкомышечные клетки, эндотелий, фибробласты, подоциты [30, 31]. Повышенное потребление соли в пищу (по некоторым данным) ухудшает воспаление и ренальный фиброз при уже имеющейся ДН [32].

Установлено, что при СД1 характерен гипоренинемический гипоальдостеронизм [33, 34]. Данный парадокс рассматривался еще Deborah A. Price в 1999 году и далее другими исследователями. При этом чем хуже гликемический контроль диабета и выше HbA1c, тем ниже АРП. В то же время, уровень циркулирующего АП II не коррелирует с HbA1c и остается стабильно высоким [35]. Низкий уровень ренина в некоторых исследованиях (Correa-Rotter) объясняется также сниженной продукцией ангиотензиногена, пострадавшей от СД печени. Также при высоких концентрациях глюкозы крови происходит гликирование ангиотензиногена, вследствие чего он становится менее эффективным субстратом для ренина [34]. Также ангиотензиноген может деградироваться катепсинами, включая катепсин L [36]. Однако некоторые исследователи утверждают, что при гипергликемии стимулируется экспрессия генов ангиотензиногена в проксимальных канальцевых клетках человека [37]. Таким образом, можно предположить, что при развитии СД гипергликемия изначально повышает внутрипочечный уровень ангиотензиногена, приводя к образованию АП II в почке. Затем неадекватная продукция АП II может дополнительно стимулировать местную экспрессию ангиотензиногена и ассоциированного с ним поколения АП II в почке. Предполагается, что такой порочный круг внутрипочечной активации РААС является критическим фактором для прогрессирования диабетической нефропатии [38, 39]. Помимо АП II и высокой глюкозы, другие факторы, такие как митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), активные формы кислорода (АФК) и ядерный фактор kappa-Light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB), также, как сообщается, активируют экспрессию ангиотензиногена. Местом синтеза локально-почечного АП II являются собирательные трубки нефрона. Высокие концентрации циркулирующего АП II стимулируют синтез проренина в собирательных трубках почек, который, в свою очередь, способствует высвобождению локального АП II в интерстициальную ткань почек и перитубулярные капилляры. При СД активность локально-почечного проренина и АП II в собирательных трубках повышена в 3,5 раза при низкой АРП. Поскольку АП II по механизму обратной связи служит ингибитором синтеза почечного ренина, то гипоренинемическое состояние при СД можно объяснить высокой активностью АП II. В физиологических условиях активность локально-почечного АП II определяет состояние внутриклубочковой гемодинамики, процессы фильтрации,

работу почечных канальцев. В патофизиологических условиях активация почечного АП II и его соединение с АП I-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, развитию внутриклубочковой гипертензии, которая при длительном воздействии на ткань клубочков приводит к их склерозированию. Соединение АП II с АП I-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 40]. Кроме того, локальная секреция АП II происходит и в сосудистой стенке (не только в почках) с помощью классического АПФ I, а также альтернативным путем, например, с вовлечением катепсина D и G и тканевого калликреина (который может обойти рениновый этап) из ангиотензиногена. Некоторое сродство к рецепторам MR (минералокортикоидов) имеет и кортизол, поэтому он также может стимулировать АП II [41].

В условиях гипергликемии происходит активация всех локальных компонентов РААС, тем самым снижая ее системную активность [42, 43]. Однако некоторые исследователи утверждают, что уровень альдостерона, наоборот, может расти, так как регулятором его высвобождения является ангиотензин II, уровень которого возрастает [44]. Еще в 90-х годах прошлого столетия в исследованиях Вильсона было показано снижение уровня и проренина до формирования альбуминурии.

Ренин также непосредственно участвует в развитии почечного фиброза через связывание с его мембранным рецептором PRR [45], тем самым иницируя внутриклеточную трансдукцию сигнала и индуцируя трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) и экспрессию матриксных генов. Ренин может самостоятельно индуцировать мезангиальную гипертрофию, гломерулосклероз и почечный фиброз, поскольку его рецептор, PRR, преимущественно локализуется в мезангии клубочков и собирательном канальце. Он также может активировать множественные внутриклеточные сигнальные пути и способствует экспрессии матриксных генов через АП II-независимый механизм. В мезангиальных клетках ренин увеличивает продукцию матриксных белков путем повышения регуляции TGF- β 1, которая не зависит от его ферментативного действия для усиления генерации АП II. В подоцитах АП II индуцирует апоптоз клеток по механизму, включающему TGF- β 1. Ин-

тересно, что недавние исследования показывают, что TGF- β 1 также индуцируют экспрессию генов РААС [46].

Ангиотензиноген также усугубляет диабетическую нефропатию. Он, действуя на почку, повышает внутривенное давление, усиливает гиперфильтрацию. Учитывая отсутствие повышения сывороточного ангиотензиногена у больных с СД, уровень мочевого ангиотензиногена отражает внутривенную его секрецию (не печеночную), тем самым характеризуя работу РААС. Данная внутривенная активация происходит за счет воздействия гипергликемии на P38 MAPK [18]. В исследованиях доказана положительная корреляция ангиотензиногена с микроальбуминемией [47]. Неоднократно отмечено, что его экскреция прогрессивно увеличивается по мере нарастания протеинурии [40].

По некоторым данным возможно перераспределение компонентов РААС внутри диабетической почки. Например, ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ) может переходить в клубочки, тогда как ренин и ангиотензин II могут экспрессироваться (*de novo*) в проксимальных канальцах, активируя факторы (TGF- β 1), способствующие тубулоинтерстициальному фиброзу [48].

Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АСЕ2), ангиотензин (1-7), (1-9) являются ключевыми компонентами неканонического РААС-пути. Как и АСЕ, АСЕ2 принадлежит к семейству металлопротеаз. АСЕ2 – это мембранно-связанный фермент, который также находится в растворимой форме в плазме, а также в тканях, таких как сердце, печень, почки, головной мозг и кровеносные сосуды. Экспрессия гена АСЕ2 высока в почках и низка в сердце, аорте, легких и сетчатке. АСЕ и АСЕ2 имеют 40% гомологичных аминокислотных последовательностей, но имеют различные субстратные особенности. АСЕ2 имеет большее сродство к АТII, чем к АТИ. Поскольку АСЕ2 трансформирует АТII до АТ (1-7), было расценено, что АСЕ2 противопоставлен АСЕ для регулирования баланса между АТII и АТ (1-7). Экспериментальные исследования показывают, что уровень экспрессии АСЕ2 в диабетической почке изменяется в зависимости от стадии заболевания. У индуцированной стрептозотоцином диабетической крысы экспрессия АСЕ2 была снижена в проксимальных канальцах, в то время как гломерулярная экспрессия была увеличена. Была выдвинута гипотеза, что на ранних стадиях ДН АСЕ-2 работает как защитный механизм против АСЕ-зависимого нарастания АТII и последующе-

го развития ДН. В результате длительной гипергликемии и последующей активации провоспалительных и профибротических путей экспрессия АСЕ-2 становится нисходяще регулируемой, и заболевание прогрессирует. Эта гипотеза была подтверждена исследованием Ye и его коллег, которое показало, что у мышей с введенным антагонистом АСЕ2 развивается альбуминурия и гломерулосклероз [11, 49]. Новый пептид из неканонического пути аламандин был недавно идентифицирован у крыс, мышей и людей. Этот гептапептид генерируется каталитическим действием АСЕ2 на АТII или реакцией декарбоксилирования на АТ (1-7). Аламандин производит те же эффекты, что и АТ (1-7), такие как вазодилатация [50, 51].

Также все больше данных свидетельствует о том, что активация Toll-Like Receptor 4 тесно связана с воспалительным процессом и почечным фиброзом при ДН, включая прогрессивное накопление конечного продукта гликирования, активацию путей РААС [52].

Генетические аспекты

Генетическая предрасположенность к ДН тоже играет роль в ее развитии. В некоторых семьях, в которых диабетом страдают несколько человек, диабетическая нефропатия отмечается у 80% sibсов. На сегодняшний день большое значение в патогенезе хронической болезни почек отводится генам РААС: ген фермента, превращающего ангиотензин I (АСЕ), ген ангиотензиногена (AGT), ген рецептора ангиотензина 2-го типа 1 (AGTR1), ген рецептора ангиотензина 2-го типа 2 (AGTR2).

Ген АСЕ, кодирующий фермент, превращающий ангиотензин I, расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q21). К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации *I/D* полиморфизма гена АСЕ с различной патологией почек, в том числе ДН.

Ген AGT – находится на 1-й хромосоме (1q42.2). Его полиморфный маркер *T704C (rs699)* связывают с АГ, ХПН. У людей с генотипом *CC* в плазме увеличивается концентрация ангиотензиногена на 10–20% по сравнению с генотипом *TT*. Однако последний метаанализ его участия в ДН не подтвердил.

Ген AGTR1 – локализован на 3-й хромосоме, 3q24. Установлено, что его маркер *A1166C (rs5186)* ассоциирует с АГ. Данный полиморфизм является причиной усиления экспрессии рецептора АТ1 вследствие изменения трансляции гена при замене основания А на С в позиции 1166 в регуляторной области, что способствует повышению АД. Однако последний метаанализ его участия в ДН не подтвердил.

Ген *AGTR2* расположен на X-хромосоме (Xq23). Пациенты мужского пола с СД1 и генотипом *AA* гена *AGTR2* имеют более низкий уровень СКФ, чего не наблюдается у женщин.

Кроме того, научно-практический интерес представляет С677Т полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), ассоциированный с повышением в плазме эндотелиотоксичного вещества гомоцистеина. Гомозиготное носительство данного полиморфизма гена (ТТ генотип) участвует в формировании предрасположенности к ДН при СД1 [54].

Гены РААС регулируются несколькими факторами, в том числе гипергликемией, высоким содержанием соли, перегрузкой альбумином, сниженной доступностью оксида азота и повышенным уремическим токсином [46].

Диагностика

На сегодняшний день в диагностике диабетической нефропатии крайне редко прибегают к исследованию компонентов РААС. Это связано с множеством факторов, во-первых, сложность в проведении забора и быстрой транспортировки материала; во-вторых, множество внешних факторов, влияющих на результат; в третьих, отсутствие единого мнения об интерпретации полученных результатов.

Определение активности ренина плазмы – иммунологический анализ, определяющий уровень ангиотензина I в 1 мл сыворотки при температуре 37 °С. Его уровень зависит от содержания соли в пище, положения тела, приема диуретиков, физической активности и уровня половых гормонов. Для большей достоверности его уровень рекомендуется измерять сразу после подъема с постели и через 4 ч после этого. Для интерпретации результатов необходимо параллельное исследование общей экскреции натрия в суточной моче.

Альдостерон вырабатывается в течение суток неравномерно. На его уровень в крови влияют множество показателей, таких как злоупотребление поваренной солью, прием мочегонных, НПВС, слабительных препаратов, β-блокаторов, гормональных контрацептивов, повышенные двигательные нагрузки, курение, диета.

Для более точной интерпретации результатов уровней альдостерона и активного ренина плазмы необходима оценка экскреции электролитов. Их определение происходит непрямым методом – ионоселективными электродами. Калий является преобладающим внутриклеточным катионом, в основном он выводится из организма почками, его содержание в моче напрямую зависит от со-

держания в плазме. Натрий же – основной катион внеклеточной среды. Оценка экскреции этих электролитов крайне важна для анализа степени внутрпочечного поражения при сахарном диабете.

Лечение

На основании данных DCCT / EDIC, было показано, что оптимальный гликемический контроль препятствует возникновению сосудистых осложнений. Что касается ДБП, в исследовании DCCT / EDIC развитие макроальбуминурии было снижено на 54% (диапазон 19–74) благодаря строгому гликемическому контролю, что указывает на его важность для почек [5].

Также были разработаны стратегии дополнительной (пероральной) фармакотерапии в дополнение к терапии инсулином. Исследования с метформином, агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибитором дипептидилпептидазы-4 показали общие скромные преимущества у взрослых с СД1 при добавлении к терапии инсулином и даже возможность усиления неблагоприятных эффектов, таких как гипогликемия [55]. С другой стороны – было обнаружено, что терапия метформином по сравнению с плацебо у подростков с СД1 улучшает маркеры ССЗ [62, 63].

Кроме того, в настоящее время для подавления эффектов ангиотензина II используются три класса лекарств, которые взаимодействуют с РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, БРА селективно ингибируют ангиотензин II от активации ангиотензинспецифического рецептора AT1, а ингибиторы ренина блокируют превращение ангиотензиногена в ангиотензин. Используя данные рандомизированных исследований, некоторые анализы показывают, что сравнения различных блокаторов РААС показали сходное влияние ингибиторов АПФ и БРА на основные сердечно-сосудистые и почечные исходы у взрослых с сахарным диабетом. По сравнению с монотерапией комбинация ингибитора АПФ и БРА не дала существенных преимуществ с точки зрения основных результатов [64]. Также недавно опубликованные результаты исследования кардиоренального вмешательства у подростков с СД1 продемонстрировали, что использование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и статина не приводило к изменению экскреции альбумина с мочой с течением времени [65].

Американская диабетологическая ассоциация предлагает рассмотреть лечение ингибитором

АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина, когда имеется постоянно повышенное отношение альбумина к креатинину в моче (> 30 мг/г), задокументированное, как минимум, с двумя из трех образцов мочи. Титровать дозу необходимо для поддержания артериального давления в пределах, соответствующих возрасту. Образцы мочи должны быть получены через 6-месячный интервал после усилий по улучшению гликемического контроля и нормализации артериального давления [66].

Учитывая роль альдостерона в развитии воспаления и фиброза, для снижения его патологического воздействия при развитии ДБП предложено использование блокаторов минералокортикоидных рецепторов (МР). В экспериментальных моделях они уменьшают альбуминурию, гломерулосклероз, почечную макрофагальную инфильтрацию, синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и экспрессию транскрипционного фактора NF- κ B MCP-1. Хотя блокада альдостерона может быть потенциальной терапевтической целью, необходимо соблюдать осторожность, поскольку МР-блокаторы ассоциированы с гиперкалиемией [11, 67].

Ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) продемонстрировали ренопротекцию [68]. Однако они вызывают глюкозурию, что делает мочу привлекательной культуральной средой для бактерий, и приводит к небольшому увеличению инфекций мочеполовой системы. Наиболее часто наблюдаемыми инфекциями являются грибковые поражения кожи половых органов (5–10% женщин). Тем не менее, для людей с СД1 наиболее критическим потенциальным побочным эффектом является диабетический кетоацидоз. Ингибиторы SGLT2 улучшают СКФ; используются у пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и особенно у пациентов с альбуминурией >300 мг/г [69].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 снижают прогрессирование макроальбуминурии и рекомендованы, преимущественно, на ранней стадии ДН.

Таким образом, основной терапией ДН на ранних стадиях является хороший гликемический контроль. Использование медикаментозной коррекции показано при выраженной протеинурии и снижении СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активация ренин-ангиотензиновой системы при сахарном диабете 1-го типа наступает задолго до появления первых клинических проявлений

диабетической нефропатии. Доклинические стадии поражения почек обратимы и легче поддаются коррекции, что трактует необходимость развития методов ранней диагностики почечных изменений, связанных с действием гипергликемии. Исследование компонентов РААС как локальных, так и системных может помочь разработке более эффективных и своевременных методов диагностики и профилактики хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (планарная лекция). *Сахарный диабет* 3/2010; 14-19
Shestakova MV. The Role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications (plenary lecture). *Diabetes Mellitus* 3/2010; 14-19
2. International Diabetes Federation. *Диабетический атлас* 9-е издание, 2019
3. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив* 2019; 91(10): 4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.00364
Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV and others. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Therapeutic archive* 2019; 91(10): 4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.00364
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет* 2017;20(6):392-402
Dedov I and others. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal register of the Russian Federation: dynamics of the main epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes Mellitus* 2017;20(6):392-402
5. Van Raalte DH, Bjornstad P. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Jan 1;35(Suppl 1):i24-i32. doi: 10.1093/ndt/gfz228. PMID: 32003832; PMCID: PMC6993198
6. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T et al. A contemporary estimate of total mortality and cardiovascular disease risk in young adults with type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 2296–2303
7. Harding JL, Shaw JE, Peeters A et al. Age-specific trends from 2000–2011 in all-cause and cause-specific mortality in type 1 and type 2 diabetes: a cohort study of more than one million people. *Diabetes Care* 2016; 39: 1018–1026
8. WHO/IDF, Report: "Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia", 2007;
9. Дедов ИИ. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, 8-й выпуск, М., 2017; 39-44
Dedov I. *Algorithms of specialized medical care for diabetic patients*, issue 8, Moscow, 2017; 39-44. doi: 10.14341/DM20171S8
10. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, Rodríguez-Rodríguez AE, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med* 2020 Feb 7;9(2):458. doi: 10.3390/jcm9020458. PMID: 32046074; PMCID: PMC7074396
11. Patel DM, Bose M, Cooper ME. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2020 Mar 23;21(6):2218. doi: 10.3390/ijms21062218. PMID: 32210089; PMCID: PMC7139394

12. Nektaria Papadopoulou Marketou, 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 Feb;33(2). doi: 10.1002/dmrr.2841. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27457509
13. Aasem Saif, Neveen Soliman. Urinary α 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes* 2017; 9: 61-64
14. Dugbartey GJ. Diabetic nephropathy: A potential savior with 'rotten-egg' smell. *Pharmacol Rep* 2017 Apr;69(2):331-339. doi: 10.1016/j.pharep.2016.11.004. Epub 2016 Nov 11. PMID: 28183033
15. Ma M, Wan X, Gao M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 2;12(7):5858-5877. doi: 10.18632/aging.102982. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32241961; PMCID: PMC7185147
16. Daniels M, DuBose SN, Maahs DM et al. T1D Exchange Clinic Network. Factors associated with microalbuminuria in 7,549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013 Sep;36(9):2639-2645. doi: 10.2337/dc12-2192. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610082; PMCID: PMC3747908
17. Fu H, Liu S, Bastacky SI et al. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Mol Metab* 2019 Dec;30:250-263. doi: 10.1016/j.molmet.2019.10.005. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31767176; PMCID: PMC6838932
18. Leehey David J, Singh Ashok K, Singh Rekha. Angiotensin II and Its Receptors in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy, From: *Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney*. doi: org/10.1007/978-1-59745-153-6-1
19. Zhang H, Zuo JJ, Dong SS et al. Identification of Potential Serum Metabolic Biomarkers of Diabetic Kidney Disease: A Widely Targeted Metabolomics Study. *J Diabetes Res* 2020 Mar 2;2020:3049098. doi: 10.1155/2020/3049098. PMID: 32190695; PMCID: PMC7072115
20. Antônio Ribeiro-Oliveira Jr, Anelise Impelizeri Nogueira, Regina Maria Pereira et al. The renin-angiotensin system and diabetes: An update, *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(4) 787-803
21. Zubair Ilyas, Chaiban JT, Krikorian A. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 Mar;18(1):21-28. doi: 10.1007/s11154-017-9422-3. PMID: 28289965.
22. Куценко ЛВ, Зорин ИВ, Вялкова АА. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа: обзор литературы. *Лечащий врач* 2018;6:58-61
Kutsenko LV, Zorin IV, Vyalkova AA. Pathogenetic mechanisms of the formation of nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a literature review. *Lechaschi Vrach Journal* 2018; 6:58-61
23. Campbell KN, Raij L, Mundel P. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2011 Jan;7(1):3-7. doi: 10.2174/157339911794273973. PMID: 21067505; PMCID: PMC3690294
24. Fouad M, Salem I, Elhefnawy K, Raafat N, Faisal A. MicroRNA-21 as an Early Marker of Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Indian J Nephrol* 2020 Jan-Feb; 30(1):21-25. doi: 10.4103/ijn.IJN_80_19. Epub 2019 Dec 27. PMID: 32015595; PMCID: PMC6977383
25. Patricia C Underwood, Gail K. Adler. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr Hypertens Rep* 2013 February; 15(1): 59-70. doi:10.1007/s11906-012-0323-2
26. Guillaume A. Favre, Vincent L. M. Esnault, Emmanuel Van Obberghen. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308: E435-E449, doi:10.1152/ajpendo.00391.2014
27. Jha JC, Banal C, Chow BS et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: 10.1089/ars.2016.6664. Epub 2016 Apr 1. PMID: 26906673; PMCID: PMC5069735
28. Pickering RJ, Tikellis C, Rosado CJ et al. Transactivation of RAGE mediates angiotensin-induced inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2019 Jan 2;129(1):406-421. doi: 10.1172/JCI99987. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30530993; PMCID: PMC6307942
29. Ranganath Muniyappa, Shazene Yavuz. Metabolic Actions of Angiotensin II and Insulin: A Microvascular Endothelial Balancing Act. *Mol Cell Endocrinol* 2013, September 25; 378(0): 59-69. doi:10.1016/j.mce.2012.05.017
30. Frimodt-Møller M, Persson F, Rossing P. Mitigating risk of aldosterone in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Jan;29(1):145-151. doi: 10.1097/MNH.0000000000000557. PMID: 31599747; PMCID: PMC6903382
31. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2018 Dec;22(6):1231-1239. doi: 10.1007/s10157-018-1567-1. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29600408; PMCID: PMC6163102
32. Oppelaar JJ, Vogt L. Body Fluid-Independent Effects of Dietary Salt Consumption in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2019 Nov 15;11(11):2779. doi: 10.3390/nu11112779. PMID: 31731658; PMCID: PMC6893804
33. Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, de Sousa LS, Nunes AB. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World J Diabetes* 2016;7(5):101-111. doi:10.4239/wjd.v7.i5.101
34. Valabhji J, Donovan J, Kyd P A et al. The relationship between active renin concentration and plasma renin activity in Type 1 diabetes, Diabetes UK. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 451-458
35. Bojestig M, Nystrom FH, Arnqvist HJ et al. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with Type 1 diabetes, *JRAAS* 2000;1:353-356
36. Garsen M, Rops AL, Dijkman H et al. Cathepsin L is crucial for the development of early experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2016;90(5):1012-1022. doi:10.1016/j.kint.2016.06.035
37. Wang J, Shibayama Y, Kobori H et al. High glucose augments angiotensinogen in human renal proximal tubular cells through hepatocyte nuclear factor-5. *PLoS One* 2017; 12(10):e0185600. Published 2017 Oct 20. doi:10.1371/journal.pone.0185600
38. Sato E, Mori T, Satoh M et al. Urinary angiotensinogen excretion is associated with blood pressure in obese young adults. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(2):203-208. doi:10.3109/10641963.2015.1081219
39. Eriguchi M, Yotsueda R, Torisu K et al. Assessment of urinary angiotensinogen as a marker of podocyte injury in proteinuric nephropathies. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(4):F322-F333. doi:10.1152/ajprenal.00260.2015
40. Burns Kevin D, Lytvyn Yuliya, Mahmud Farid H, Daneman Denis. The relationship between urinary renin-angiotensin system markers, renal function, and blood pressure in adolescents with type 1 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312: F335-F342, doi:10.1152/ajprenal.00438.2016
41. Hanène Ayari, Liliana Legedz, Catherine Cerutti et al. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma. *J Mol Med* 2014; 92: 1201-1208
42. Luik PT, Kerstens MN, Hoogenberg K et al. Low plasma aldosterone despite normal plasma renin activity in uncomplicated type 1 diabetes mellitus: effects of RAAS stimulation. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33: 787-793
43. Massolini BD, Contieri SSG, Lazarini GS et al. Therapeutic Renin Inhibition in Diabetic Nephropathy-A Review of the Physiological Evidence. *Front Physiol* 2020 Mar 12;11:190. doi: 10.3389/fphys.2020.00190. PMID: 32231590; PMCID: PMC7082742
44. Schjoedt KJ, Jacobsen P, Rossing K et al. Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System in Diabetic Nephropathy: The Role of Aldosterone. *Horm Metab Res* 2005; 37, Supplement 1: 4-8. doi:10.1055/s-2005-861359 ` ISSN 0018-5043
45. Fang H, Deng M, Zhang L, Lu A, Su J, Xu C, Zhou L, Wang L, Ou JS, Wang W, Yang T. Role of (pro)renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018

- Dec 1;315(6):F1759-F1768. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2018. Epub 2018 May 30. PMID: 29846109; PMCID: PMC6336996;
46. Zhou L, Liu Y. Wnt/ β -catenin signaling and renin-angiotensin system in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016 Mar;25(2):100-106. doi: 10.1097/MNH.000000000000205. PMID: 26808707; PMCID: PMC4770891
47. Toshie Saito, Maki Urushihara, Yumiko Kotani et al. Increased Urinary Angiotensinogen Is Precedent to Increased Urinary Albumin in Patients With Type 1 Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; 338(6):478-480
48. Jandeleit-Dahm Karin, Cooper Mark E. Hypertension and Diabetes: Role of the Renin-Angiotensin System. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35:469-490
49. Ye M, Wysocki J, William J et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3067-3075
50. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9(4):217-237. doi: 10.1177/1753944715597623
51. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018 Jan 1;98(1):505-553. doi: 10.1152/physrev.00023.2016. PMID: 29351514; PMCID: PMC7203574
52. Feng Q, Liu D, Lu Y, Liu Z. The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy. *J Immunol Res* 2020 Apr 30;2020:6193407. doi: 10.1155/2020/6193407. PMID: 32411800; PMCID: PMC7210546
53. Garcia-Fernandez N, Jacobs-Cachá C, Mora-Gutiérrez JM et al. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med* 2020 Feb 8;9(2):472. doi: 10.3390/jcm9020472. PMID: 32046355; PMCID: PMC7073625
54. Шуцкая ЖВ, Башнина ЕБ, Савенкова НД. Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами С677Т полиморфизма гена МТГФР по результатам 7-летнего катанеза. *Нефрология* 2008; 12(1):36-39
- Shutskaia ZhV, Bashnina EB, Savenkova ND. Prevalence of diabetic nephropathy in patients with allelic variants OF the C677T gene polymorphism according to the results of 7-year catamnesis. *Nephrology* 2008; 12(1):36-39
55. McCrimmon RJ, Henry RR. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61: 2126-2133
56. Bjornstad P, Maahs DM, Jensen T et al. Elevated copeptin is associated with atherosclerosis and diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30: 1093-1096
57. Bjornstad P, Schafer M, Truong U et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 2895-2907
58. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med* 2020 Mar 30;9(4):947. doi: 10.3390/jcm9040947. PMID: 32235471; PMCID: PMC7231090
59. Libianto R, Jerums G, Lam Q et al. Relationship between urinary sodium excretion and serum aldosterone in patients with diabetes in the presence and absence of modifiers of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clinical Science*. 2014;126: 147-154 (Printed in Great Britain) doi: 10.1042/CS20130128
60. Scherthner Guntram. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:396-399. doi: 10.1093/ndt/gfn694
61. Wysocki Jan, Goodling Anne, Burgaya Mar et al. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F487-F494
62. Bjornstad P, Johnson RJ, Snell-Bergeon JK et al. Albuminuria is associated with greater copeptin concentrations in men with type 1 diabetes: a brief report from the T1D exchange Biobank. *J Diabetes Complicat* 2017; 31:387-389
63. Anderson JJA, Couper JJ, Giles LC et al. Effect of metformin on vascular function in children with type 1 diabetes: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 4448-4456
64. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLoS Med* 2016 Mar 8;13(3):e1001971. doi: 10.1371/journal.pmed.1001971. Erratum in: *PLoS Med*. 2016 Jun;13(6):e1002064. PMID: 26954482; PMCID: PMC4783064
65. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *NEngl J Med* 2017; 377:1733-1745
66. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2018 Jan;36(1):14-37. doi: 10.2337/cd17-0119. PMID: 29382975; PMCID: PMC5775000
67. Goenka L, Padmanaban R, George M. The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy. *Curr Clin Pharmacol* 2019;14(2):78-83. doi: 10.2174/1574884713666181116100946. PMID: 30444201; PMCID: PMC7011680;
68. Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: An insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2019;23:579-591
69. Hanai K, Babazono T. CREDENCE: A silver lining in the dark cloud of diabetic nephropathy. 2020 May; 11 (3):527-529. doi: 10.1111/jdi.13175. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31705732; PMCID: PMC7232279

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Аспирант Скобелева Кристина Владимировна
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологическое отделение. Тел.: (812) 542-93-09, E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

Проф. Тыртова Людмила Викторовна
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологическое отделение. Тел.: (812) 542-93-09, E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru ORCID iD: 0000-0003-4417-1373

About the authors:

Postgraduate student Kristina V. Skobeleva, MD
Affiliations: 194100 Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2, St.-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatrics and endocrinology Department of the Clinic. Phone: (812) 542-93-09, E-mail skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

Prof. Ljudmila V. Tyrtova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100 Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2, St.-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatrics and endocrinology Department of the Clinic. Phone: (812) 542-93-09, E-mail dr-tyrtova@yandex.ru ORCID iD: 0000-0003-4417-1373

Поступила в редакцию: 14.07.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 14.07.2020

Accepted for publication: 25.01.2021