

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «28» июня 2016 года
Протокол № 6

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки/пересмотра протокола	1
Пользователи протокола	3
Категория пациентов	3
Шкала уровня доказательности	3
Определение	4
Классификация	4
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации	14
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	14
Диагностика и лечение на стационарном уровне	14
Медицинская реабилитация	16
Паллиативная помощь	16
Сокращения, используемые в протоколе	17
Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных	17
Указание на отсутствие конфликта интересов	17
Список рецензентов	17
Список использованной литературы	17

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
E.10.2	Сахарный диабет 1 типа с поражением почек	39.27	артериовеностомия в целях почечного диализа;
		39.42	ревизия артериовенозного шунта, необходимого

		39.43 54.98 39.95	для почечного диализа; удаление артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; перitoneальный диализ; гемодиализ.
E.11.2	Сахарный диабет 2 типа с поражением почек	39.27 39.42 39.43 54.98 39.95	артериовеностомия в целях почечного диализа; ревизия артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; удаление артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; перitoneальный диализ; гемодиализ.
E.12.2	Сахарный диабет связанный с недостаточностью питания, с поражением почек	39.27 39.42 39.43 54.98 39.95	артериовеностомия в целях почечного диализа; ревизия артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; удаление артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; перitoneальный диализ; гемодиализ.
E.13.2	Другие уточненные	39.27	артериовеностомия в

	формы сахарного диабета с поражением почек	39.42 39.43 54.98 39.95	целях почечного диализа; ревизия артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; удаление артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; перitoneальный диализ; гемодиализ.
E.14.2	Сахарный диабет неуточненный с поражением почек	39.27 39.42 39.43 54.98 39.95	артериовеностомия в целях почечного диализа; ревизия артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; удаление артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа; перitoneальный диализ; гемодиализ.

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, нефрологи, эндокринологи, урологи, акушеры-гинекологи, реаниматологи.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или

	исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение: Диабетическая нефропатия (Диабетическая болезнь почек) – клинический синдром, характеризующийся персистирующей альбуминурией (АУ) более 30мг/сут, обнаруженной как минимум 2 раза в течение 3-6 месяцев с прогрессивным снижением СКФ и повышением артериального давления (АД)[1].
NB! При наличии ДН обязательно выставляется диагноз «Хроническая болезнь почек» с определением ее стадии, указывающей на функциональное состояние почек (смотрите КП «ХБП у взрослых»).

8. Классификация

1. Клиническая:

При наличии персистирующей патологической экскреции альбумина в моче (таблица 1), необходимо определять уровень креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом СКФ по формуле Кокрофта-Голта и классифицировать как ХБП с определением стадии, соответственно уровню СКФ.

Формула Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{(140-\text{возраст (г)} \times \text{вес (кг)} \times \text{Коэф. (для муж.-1,23, для жен.-1,05)})}{\text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}}$$

* - Коэффициент «40» может варьировать в зависимости от возраста

Таблица 1. Патологическая экскреция альбумина:

Категория	Уровень альбумина в суточной моче, мг/сут	Уровень альбумин/креатининового коэффициента, мг/г	Уровень альбумин/креатининового коэффициента, мг/ммоль
Норма	< 30	< 30	< 2,5 (М) < 3,5 (Ж)
Повышение экскреции	≥ 30	≥ 30	≥ 2,5 (М) ≥ 3,5 (Ж)

альбумина в моче*			
-------------------	--	--	--

* - исторически уровень альбуминурии между 30 и 299 мг назывался микроальбуминурией, более 300 мг – макроальбуминурией.

NB! Определение альбумина в моче без одновременного определения креатинина в моче может приводить как к ложно-отрицательным, так и ложно-положительным результатам в связи с различной степенью концентрации мочи, вследствие гидратации и других факторов. Достоверным является определение отношения альбумина к креатинину в моче – альбумин/креатининовый коэффициент.

Морфологическая (Классификация общества почечных патологов):

Класс I: Изолированное утолщение гломеруллярной базальной мембранны;

Класс II: Незначительное (класс IIa) или выраженное (класс IIb) расширение мезангия;

Класс III: Нодулярный интеркапиллярный гломерулосклероз (Как минимум 1 узел Киммельстиля-Вильсона);

Класс IV: Выраженный диабетический склероз.

Стадии и классификации ХБП по уровню альбуминурии смотрите КП ХБП.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии

Жалобы:

- снижение аппетита;
- жажда;
- кожный зуд;
- неприятный вкус во рту;
- тошнота;
- слабость;
- утомляемость;
- сонливость;
- частое мочеиспускание.

Анамнез:

- клинически установленный диагноз «Сахарный диабет».

Физикальное обследование:

- отеки (от минимальных периферических до полостных и анасарки).

Лабораторные исследования:

Анализ мочи:

- альбуминурия (тест на альбуминурию необходимо проводить при СД 1 типа через ≥ 5 лет, при СД 2 типа сразу при установлении диагноза);
- повышение отношения Альбумин/Креатинин (A:C) в моче;
- протеинурия от минимальной до нефротического уровня (более 3г/сут);
- глюкозурия;
- гипоальбуминемия,

- гипопротеинемия,

Биохимический анализ крови:

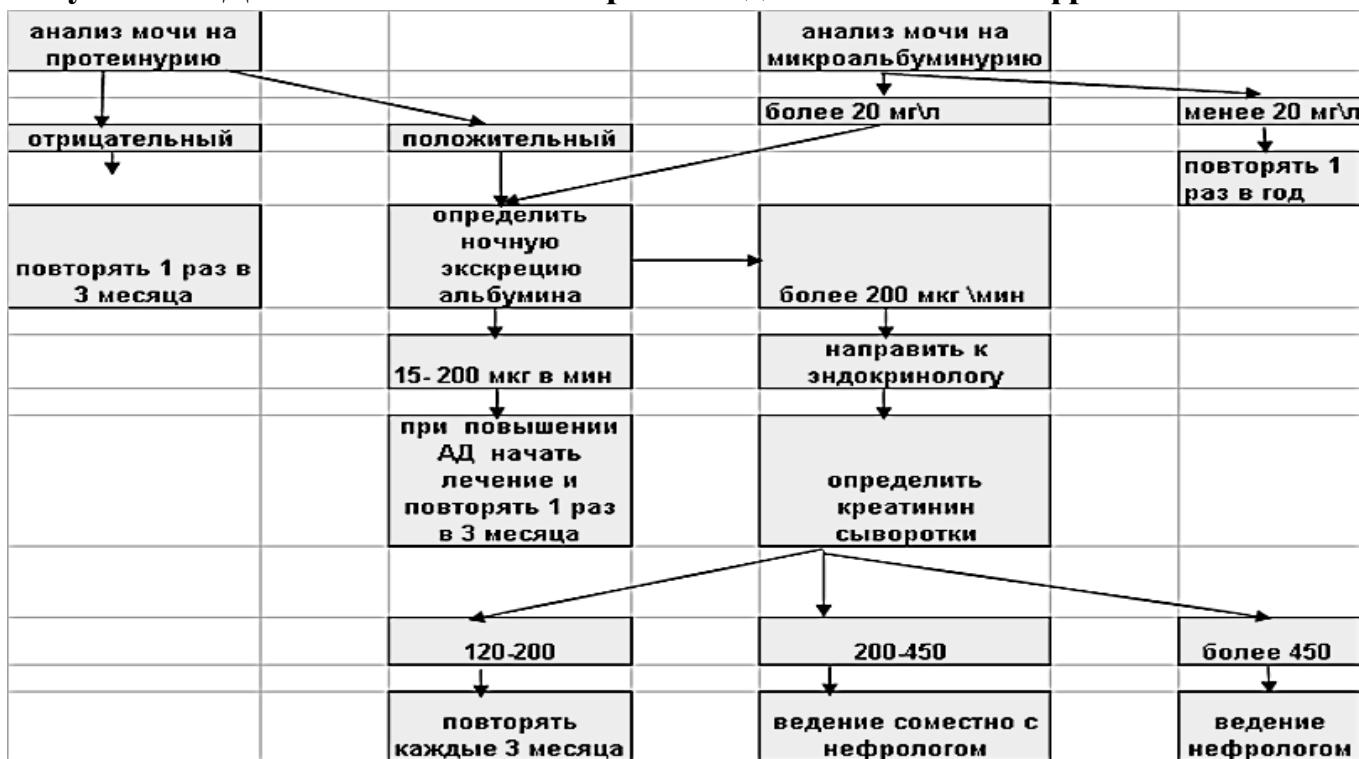
- гипергликемия;
- гиперлипидемия;
- повышение уровней мочевины и креатинина;
- повышение уровня мочевой кислоты;
- повышение уровня калия, фосфора;
- повышение уровня паратиреоидного гормона;
- повышение СКФ (гиперфильтрация), так и снижение СКФ;
- повышение уровня гликозилированного гемоглобина;
- нарушение гликемического профиля.

Инструментальные исследования:

- УЗИ брюшной полости – могут быть выявлены наличие свободной жидкости (асцит);
- УЗИ почек – увеличение размеров почек, расширение и застой мочи в ЧЛС.

2) Диагностический алгоритм:

Рисунок – 1. Диагностический алгоритмом диабетической нефропатии.



NB! Тест на альбуминурию необходимо проводить при СД 1 типа через ≥ 5 лет, при СД 2 типа сразу при установлении диагноза

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Признак	Нефротический синдром	Хронический нефритический синдром	Гипертоническая/диабетическая нефропатия
---------	-----------------------	-----------------------------------	--

Начало заболевания	С появления отеков на ногах, лице может принимать волнообразное течение	От случайно выявленной микрогематурии/протеинурии, до эпизодов макрогематурии, появления отеков и повышения АД	Известные в анамнезе сахарный диабет более 5-10 лет, длительная артериальная гипертензия
Отеки и кожные покровы	+++	+	-/+//++/+++ При наличии ХСН и диабетической стопы могут быть трофические изменения кожи
Артериальное давление	N (50%), иногда гипотония	При изолированной гематурии/протеинурии может быть -N, при нефритическом синдроме чаще	гипертония различной степени
Гематурия	Не характерна. Появляется при смешанном нефро+нефритическом синдроме	Постоянная от микрогематурии, до эпизодов макрогематурии	Микрогематурия +/-
Протеинурия	Более 3,5 г/сут	Менее 3 г/сут	От альбуминурии до протеинурии нефротического характера
Гиперазотемия	Транзиторная на фоне активности НС, нарастает в зависимости от срока давности болезни	При изолированной гематурии / протеинурии не характерна. При нефритическом синдроме нарастает постепенно с прогрессированием заболевания	Зависит от срока давности болезни и момента диагностики
Изменения со стороны других органов и	Симптомы гипергидратации	Системность при васкулитах	Поражение органов мишней: ретинопатия, ГЛЖ, диабетическая

систем			стопа
--------	--	--	-------

4) Тактика лечения:

Стадия ДН	Тактика лечения
ХБП С1-3 А2	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1с; • Умеренное ограничение животного белка (не более 1,0 г/кг массы тела в сутки); <ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности); • Комбинированная гипотензивная терапия для достижения целевого АД (< 130/80 мм. рт. ст); • Коррекция дислипидемии; • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа); • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.
ХБП С1-3 А3	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1с; • Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки); <ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности); • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (< 130/80 мм рт. ст); • Коррекция дислипидемии; • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа); • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур; • Контроль статуса питания.
ХБП С4	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1с; • Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки); <ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ<30 мл/мин/1,73 м²; • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (< 130/85 мм рт. ст); • Коррекция гиперкалиемии; • Коррекция дислипидемии; • Коррекция минерально-костных нарушений; • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз,

	<p>препараты железа);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур; • Контроль статуса питания.
ХБП С5	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодиализ; • Перitoneальный диализ; • Трансплантация почки.

NB! Лечение ДН должно быть основано на своевременной оценке и коррекции основных факторов риска развития ДН – гипергликемии и артериальной гипертензии (УД - 1А).

NB! У больных ДН следует **рассматривать целевой уровень HbA1C 6.5-7.0%** с поправкой на индивидуальные особенности пациента (УД - 2В)

NB! Основной целью терапии развивающейся ДН является предупреждение развития ТПН и снижение сердечно-сосудистых рисков.

NB! Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН; наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе (УД - 2С).

Немедикаментозное лечение:

- **Изменения стиля жизни.** Пациентам с ДН следует рекомендовать терапевтические изменения стиля жизни, касающиеся ограничения потребления хлорида натрия и белка с пищей, отказ от курения и коррекцию массы тела.
- **Изменения в диете:** ограничения потребления NaCl и белка. Для СД характерна почечная ретенция и увеличение пула обмениваемого натрия, что является причиной АГ и снижения эффективности ряда антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, БКК).
- **Суточное потребление NaCl следует сократить до 3-5 г/сутки.**
- **Ограничение потребления белка до 0.8 г/кг/сутки** может несколько замедлять прогрессирование ДН (Pedrini MT et al.,1996; Andersen S et al., 2000). Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Имеет значение и ограничение в диете животных при увеличении содержания полиненасыщенных жиров (Gross JL et al.,2002;Ros E et al.,2004). Калорийность пищи должна составлять около 30-35 ккал/кг/сутки.
- **Отказ от курения** является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определено показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием (Orth S.R., 2002).
- **Снижение массы тела** необходимо при ИМТ >27 кг/м².

Медикаментозное лечение:

Контроль гликемии.

В любой стадии ДН необходимо стремление к снижению гликированного гемоглобина до индивидуального целевого уровня (6,5- 7,0%). При планировании метаболического контроля следует учитывать уровень СКФ (УД-1А).

У пациентов с СД 2 типа: при СКФ <60 мл/мин не следует использовать метформин, глибенкламид; при СКФ <30 мл/мин требуется коррекция дозы большинства препаратов, в том числе инсулина.

Особенности лечения АГ при ХБП с диабетической нефропатией:

- целевым уровнем АД при диабетической нефропатии с ХБП является $<130/80$ мм.рт.ст. (УД-В) [13];
- препаратом первой линии является иАПФ и БРА-II, далее диуретики, бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (УД-А) [13];
- иАПФ более эффективны при СД 1 типа, а БРА-II при СД 2 типа (снижение протеинурии);
- при соотношении протеин/креатинин мочи более чем 500-1000 мг/г возможно применение максимальных доз иАПФ и БРА-II, или их комбинированное применение;
- отмена/замена иАПФ и БРА-II другими препаратами: при снижении уровня СКФ $>30\%$ от исходного уровня в течение 4 недель, и/или нарастание гиперкалиемии $>5,5$ ммоль/л.

NB! Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБПсмотрите КП ХБП.

Коррекция дислипидемии:

- у больных ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП $<2,5$ ммоль/л и $<1,8$ ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (УД-2В);
- коррекцию дислипидемии при СД 2 типа следует начинать вне зависимости от достижения компенсации углеводного обмена.

Статины – препараты первой линии для снижения уровня ХЛНП

Показания к назначению статинов (всегда – в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни):

- при уровне ХЛНП, превышающем целевые значения;
- независимо от исходного уровня ХЛНП у больных СД с диагностированной ИБС;
- если цели не достигаются, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, то удовлетворительным результатом терапии считается снижение концентрации ХЛНП на 30–40 % от исходной.

NB! Если при лечении адекватными дозами статинов целевые показатели липидов не достигнуты, может назначаться комбинированная терапия с добавлением фибраторов, эзетимиба, никотиновой кислоты или секвестрантов желчных кислот.

При артериальной гипертензии:

NB! Основные группы антигипертензивных препаратов возможно применение в качестве монотерапии.

Перечень основных лекарственных средств:

Коррекция гликемии:

- Инсулины короткого действия;
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека);
- Инсулины средней продолжительности действия;
- Длительный инсулин беспикового действия (детемир, гларгин);
- Аналог инсулина человека сверхдлительного действия (дегludeк).

Коррекция АГ:

- Периндоприла аргинин/Индапамид 5/1,25мг;
- Периндоприла аргинин/Индапамид 10/2,5мг;
- Периндоприл 5мг;
- Лозартан 50мг;
- Эпросартан 600мг.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Коррекция гликемии:

- Метформин (противопоказан при СКФ < 45 мл/мин, требует отмены);
- Тиазолидидоны (пиоглитазон) - (15%);
- Препараты сульфонилмочевины, кроме глибенкламида(50%);
- Глиниды (репаглинид) (10%);
- Ингибиторы ДПП-4 (20%);
- Глюкагоноподобный пептид – 1: лираглутид (50 %).

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

Наименование группы	Наименование препаратов
Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента	Периндоприл 5 мг, 10 мг, Лизиноприл 10 мг, 20 мг Рамиприл 2,5 мг, 5 мг 10 мг, Фозиноприл 10 мг, 20 мг,
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан 50 мг, 100 мг, Валсартан 80 мг, 160 мг, Кандесартан 8 мг, 16 мг
Диуретики: •Тиазидоподобные •Петлевые •Калийсберегающие (антагонисты аль- достерона)	Индапамид 2,5 мг, 5 мг, Фurosемид 40 мг, Торасемид 5мг, 10мг Спиронолактон 25 мг, 50 мг

Блокаторы кальциевых каналов: •Дигидропиридиновые; •Недигидропиридиновые;	Нифедипин 10 мг, 20 мг, 40 мг Амлодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг Верапамил, верапамил СР, дилтиазем
β-блокаторы: •Неселективные (β_1, β_2); •Кардиоселективные (β_1) •Сочетанные (β_1, β_2 и α_1)	Пропранолол, надолол, пиндолол, тимолол, соталол метопрололатартрат 50 мг, 100 мг; бисопролол 2,5 мг, 5 мг, 10 мг; небиволол 5 мг; эсмолол, талинолол, карведилол.

Антигипертензивные препараты применение в составе комбинированной терапии

Группа	Препараты
α-блокаторы (АБ)	Доксазозин, празозин
Препараты центрального действия •Агонисты α_2 -рецепторов •Агонисты α_2 -имидазолиновых рецепторов	Клонидин, метилдопа Моксонидин
Прямые ингибиторы ренина	Алискирен

- консультация окулиста – для верификации диабетической ретинопатии;
- консультация эндокринолога – для контроля сахарного диабета;
- консультация кардиолога – при наличии симптомов ХСН и нарушений ритма;
- консультация сосудистого хирурга – для создания сосудистого доступа для проведения гемодиализа.

5) Профилактические мероприятия:

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДН
(показан ежегодный скрининг ДН с определением МАУ и СКФ)

Категории больных	Начало скрининга
Больные СД 1 типа, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта СД, далее – ежегодно
Больные СД 1 типа, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Больные СД 2 типа	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Беременные на фоне СД или больные гестационным СД	1 раз в триместр

- обучение пациента к диете, контролю и достижению целевых уровней АД и гликолизированного гемоглобина;
- обучение профилактике инфекционных осложнений на перitoneальном диализе.

7) Мониторинг состояния пациента:

СКФ, мл/мин	Рекомендации
Всем пациентам с СД	<ul style="list-style-type: none"> • Раннее определение креатинина в сыворотке крови, коэффициента альбумин/креатинин при СД 1 типа через 5 лет, при СД 2 типа при постановке диагноза, определение уровня калия.
45-60	<ul style="list-style-type: none"> • Направить к нефрологу при подозрении на недиабетическое поражение почек (длительность диабета 1 типа менее 10 лет, тяжелая протеинурия, патологические находки при УЗИ почек, резистентная артериальная гипертензия, быстрое снижение СКФ или активный мочевой осадок); • Учет режима дозирования препаратов; • Мониторинг СКФ каждые 6 месяцев; • Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ как минимум 1 раз в год; • Контроль уровня 25-гидроксихолекальциферола и устранение дефицита витамина Д; • Исследование минеральной плотности костей; • Консультация диетолога.
30-40	<ul style="list-style-type: none"> • Мониторинг СКФ каждые 3 месяца; • Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ, веса пациента каждые 3-6 месяцев; • Учет снижения почечной функции при дозировании препаратов.
<30	<ul style="list-style-type: none"> • Направить к нефрологу.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация электролитного баланса, контроль 1 раз в неделю;
- уменьшение и/или полное схождение отеков, контроль - ежедневное взвешивание;
- тенденция к снижению и/или нормализация ад, контроль 2 раза в сутки;
- коррекция ацидоза, контроль 1 раз в неделю;
- тенденция к повышению и/или нормализация уровня гемоглобина при анемии, контроль 2 раза в месяц;
- тенденция к снижению и/или нормализация уровня фосфора, птг, контроль не реже 1 раза в 3 месяца;
- улучшение общего самочувствия, повышение аппетита, имт;
- замедление прогрессирования почечной недостаточности, контроль – ежегодная динамика СКФ.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие нефротического синдрома.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- анасарка и/или анурия.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия: нет.

2) Медикаментозное лечение:

Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи (смотреть КП по соответствующим нозологиям):

- лечение острой сердечной недостаточности (отек легких);
- купирование гипертонического криза;
- коррекция АГ при ХБП.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез:

- наличие в анамнезе клинически установленного диагноза «сахарный диабет»;
- изменения в анализах мочи в виде протеинурии или нарастания ее степени;
- повышение АД, перепады АД;
- появление отеков;
- изменения в анализах крови в виде повышения креатинина, мочевины.

Физикальное обследование:

Оценка наличия и степени выраженности отеков (от минимальных периферических до полостных и анасарки), ежедневное измерение веса, объема принятой жидкости (внутрь и парентерально) и выделенной мочи. Выявление очагов инфекций. Измерение АД сидя/стоя или лежа/стоя.

Лабораторные исследования:

- ОАМ – альбуминурия, протеинурия. Лейкоцитурия, цилиндрурия, эритроцитурия, (высокая суточная альбуминурия/протеинурия);
- развернутый общий анализ крови – лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия,
- биохимический анализ крови: снижение уровней альбумина и общего белка, гипергликемия (или гипогликемия), повышение холестерина и его фракций, повышение мочевины, креатинина, мочевой кислоты, повышение калия, снижение уровня кальция, повышение уровня фосфора;
- повышение уровня паратгормона;
- снижение СКФ;
- лабильный гликемический профиль;
- при наличии резистентного НС, сроке СД менее 5 лет и СКФ >60 мл/мин – чреспечевая пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой морфологического диагноза

Инструментальные исследования:

- УЗИ почек – почки от нормальных размеров до увеличения с расширением и застоем мочи в ЧЛС.
- УЗИ брюшной полости – могут быть выявлены наличие свободной жидкости (асцит);

2) Диагностический алгоритм:

- при наличии в анамнезе положительной альбуминурии более 2-х раз в течение 3-6 мес – устанавливается диагноз ДН;
- при наличии резистентного НС, сроке СД менее 5 лет и СКФ >60 мл/мин – чреспечевая функциональная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюoresцентная и электронная микроскопии) с постановкой морфологического диагноза.

Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАМ;
- развернутый общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- УЗИ почек.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- УЗИ брюшной, плевральных полостей;
- ЭхоКГ;
- УЗДГ сосудов почек
- Биопсия почки и морфологическое исследование при наличии резистентного НС, сроке СД менее 5 лет и СКФ >60 мл/мин

Терапия осложнений прогрессирующей дисфункции почек включает диагностику и коррекцию анемии, метаболического ацидоза, нарушений фосфатно-кальциевого метаболизма, дизэлектролитемии смотрите КП «ХБП у взрослых».

5) Тактика лечения: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Немедикаментозное лечение: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Медикаментозное лечение: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Хирургическое вмешательство:

Вид операции:

- трансплантация донорской почки;
- бariatрическая хирургия;
- формирование артериовенозной фистулы и имплантация катетера (для перitoneального диализа);
- установка временного диализного катетера (при экстренных показаниях);
- формирование АВФ (для программного гемодиализа);
- установка синтетического сосудистого протеза;
- установка перманентного катетера (показания);
- установка перitoneального катетера (для перitoneального диализа);

- баллонная ангиопластика/стентирование сосудов почек (при стенозе).

Другие виды лечения:

- заместительная почечная терапия (гемодиализ, гемодиафильтрация, перitoneальный диализ смотрите КП ХБП);
- вакцинация против гепатита «В»;
- психологический тренинг;
- обучение пациента.

8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- тяжесть состояния (олигурия, азотемия, отеки);
- осложненная экстравенальная патология (гипертонический криз, острое нарушение мозгового кровообращения, острые сердечные и/или печеночные недостаточности, сепсис и т.д.).

9) Индикаторы эффективности лечения

- нормализация электролитного баланса, контроль 1 раз в неделю;
- уменьшение и/или полное схождение отеков, контроль - ежедневное взвешивание;
- тенденция к снижению и/или нормализации АД, контроль 2 раза в сутки;
- коррекция ацидоза, контроль 1 раз в неделю;
- тенденция к повышению и/или нормализации уровня гемоглобина при анемии, контроль 2 раза в месяц;
- тенденция к снижению и/или нормализации уровня фосфора, ПТГ, контроль не реже 1 раза в 3 месяца;
- улучшение общего самочувствия, повышение аппетита, ИМТ;
- замедление прогрессирования почечной недостаточности, контроль – ежегодная динамика СКФ.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АВФ	– артериовенозная fistула;
АГ	– артериальная гипертензия;
АД	– артериальное давление;
БКК	– блокаторы кальциевых каналов;
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина;
ДБП	– диабетическая болезнь почек;
ДН	– диабетическая нефропатия;
ЗПТ	– заместительная почечная терапия;
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
МКБ	– Международная классификация болезней;
НС	– нефротический синдром;
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации;

УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХБП – хроническая болезнь почек.

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Султанова Багдат Газизовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нефрологии, кардиологии КазМУНО.
- 2) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, главный внештатный нефролог МЗ СР РК.
- 3) Кабулбаев Кайрат Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор модуля «Нефрология» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
- 4) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринологии, АО «Национальный научный медицинский центр».
- 5) Дюсенбаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии АО «МУА».

17. Конфликт интересов: нет.

18. Список рецензентов:

- 1) Нурбекова Акмарал Асыловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова;
- 2) Туребеков Думан Кажибаевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением нефрологии городской больницы №1 г. Астана.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes Association
- 2) A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic NephropathyJ Diabetes Investig. 2015 Mar; 6(2): 242–246.
- 3) M.Shestakova, N.Mukhin I.Dedov V.Titovetal. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy.J. Int. Med., 1992, vol.231, N 3, p.213- 217
- 4) Горашко Н.М., Шестакова М.В., Чистяков Д.А. и соавт. Ассоциация полиморфных генов генов-кандидатов с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет – 2002.- № 1.- С.38-44
- 5) Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер. Архив- 2006- № 5 – С.60-64.
- 6) Трофименко И. И., Добронравов В. А., Быстрова Н. Н., Дроздова Ю. В., Галкина О. В., Смирнов А.В. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом Тер. Архив. 2008;6: 48-52 .

- 7) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2007;28(1):88-136.*Eur Heart J.*
- 8) K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S1-S179.
- 9) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60 (5):850-886.
- 10) American Diabetes Association. Diabetes 2001 Vital Statistics. Alexandria, VA, ADA, 2001
- 11) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27: (Suppl. 1): S15–S35, 2004
- 12) American Diabetes Association: Hypertension management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S65–S67, 2004
- 13) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kid Dis* 36:646–661, 2000
- 14) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001
- 15) DeFronzo RA: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev* 3:510–564, 1995
- 16) Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986
- 17) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde BS, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 345:851–860, 2001
- 18) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, and Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456–1462, 1993
- 19) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346:1080–1084, 1995
- 20) Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and LisinoprilMicroalbuminuria (CALM) Study. *BMJ* 1440–1444, 2000
- 21) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878, 2001

- 22) UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 317:713–720, 1998
- 23) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853,
- 24) 22.UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317:703–713, 1998
- 25) Osterby R. Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. *Diabetologia*. 1992 Sep;35(9):803-12
- 26) Osterby R, Nyberg G, Karlberg I, Svalander C. Glomerular volume in kidneys transplanted into diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med*. 1992 Mar;9(2):144-9.
- 27) Mauer SM, Bilous RW, Ellis E, Harris R, Steffes MW. Some lessons from the studies of renal biopsies in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet Complications*. 1988 Oct-Dec;2(4):197-202.
- 28) Matsumae T, Jimi S, Uesugi N, Takebayashi S, Naito S. Clinical and morphometrical interrelationships in patients with overt nephropathy induced by non-insulin-dependent diabetes mellitus. A light- and electron-microscopy study. *Nephron*. 1999 Jan;81(1):41-8.
- 29) Solini A, DallaVestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioretto P. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002 Jan;51(1):251-5.
- 30) Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, Koivula TA, Harmoinen A. Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Mar;11(3):449-56.
- 31) Wirta O, Pasternack A, Laippala P, Turjanmaa V. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects. *ClinNephrol*. 1996 Jan;45(1):10-7.
- 32) Deferrari G, Repetto M, Calvi C, Ciabattoni M, Rossi C, Robaudo C. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13Suppl 8:11-5.
- 33) Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002 Feb;7(1):35-43.
- 34) Klausen KP, Parving HH, Scharling H, Jensen JS. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med*. 2007 Oct;262(4):470-8.
- 35) Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):33-7.
- 36) Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004 Jul 6;110(1):32-5.

- 37) Gall MA. Albuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus.Prevalence,causes, and consequences. *Dan Med Bull.* 1997 Nov;44(5):465-85. Review.PubMed PMID: 9408734.
- 38) Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 1997 Mar 15;314(7083):783-8.
- 39) 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 Feb 12;156(3):286-9..
- 40) Eknayan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a positionstatement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute ofdiabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis.* 2003Oct;42(4):617-22.
- 41) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, SteffesMW,Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria.*Lancet.* 1995 Oct 21;346(8982):1080-4.
- 42) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 1;124(7):627-32.
- 43) Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitão C, Hoefel A, Paggi A, Azevedo MJ. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial.*Diabetes Care.* 2002 Apr;25(4):645-51
- 44) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005).*Arch Intern Med.* 2009 Jul 27;169(14):1307-16.
- 45) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
- 46) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect ofintensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2159-67.
- 47) Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1993 Nov;16(11):1453-8.
- 48) Anderson EJ, Richardson M, Castle G, Cercone S, Delahanty L, Lyon R, Mueller D, Snetselaar L. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and

- Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1993 Jul;93(7):768-72.
- 49) Watkins P. The UKPDS.A model for gathering the evidence for the management of chronic diseases.UK Prospective Diabetes Study Group.*J R Coll Physicians Lond.* 1998 Nov-Dec;32(6):510-1.
- 50) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.*Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1558..
- 51) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.*Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.
- 52) Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group.*BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):720-6.
- 53) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group.*BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):713-20.
- 54) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.*BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):703-13. Erratum in: *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29.
- 55) Manley S. HaemoglobinA1c--a marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *ClinChem Lab Med.* 2003 Sep;41(9):1182-90.
- 56) Vandenhante V. Palliative care and type II diabetes: A need for new guidelines? *Am J HospPalliat Care.* 2010 Nov;27(7):444-5.
- 57) Schwartz V. [Critical notes on the results of studies (ACCORD, ADVANCE, VADT)of the efficiency of intensive therapy of type 2 diabetes mellitus]. *KlinMed(Mosk).* 2011;89(3):18-20. Review.Russian.
- 58) Chalmers J, Joshi R, Kengne AP, MacMahon S. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. *J Hypertens Suppl.* 2008 Jun;26(2):S11-5..
- 59) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompastor S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun;358(24):2560-72..
- 60) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456-62. Erratum in:*NEngl J Med* 1993 Jan 13;330(2):152.
- 61) Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients

- with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med.* 1995 Nov;99(5):497-504.
- 62) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861-9.
- 63) Mogensen CE. Diabetic nephropathy: evidence for renoprotection and practice. *Heart.* 2000 Sep;84 Suppl 1:i26-8
- 64) Mogensen CE. ACE inhibitors and antihypertensive treatment in diabetes: focus on microalbuminuria and macrovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000 Sep;1(3):234-9.
- 65) Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000 Dec 9;321(7274):1440-4.
- 66) Fried LF, Forrest KY, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard TJ. Lipidmodulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications.* 2001 May-Jun;15(3):113-9.
- 67) Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on theprogression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001 Jan;59(1):260-9.
- 68) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.
- 69) Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabet Med.* 1999 Nov;16(11):918-25.
- 70) Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy
- 71) B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 1997 Mar 15;314(7083):783-8.
- 72) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman individuals. *JAMA.* 2001 Jul 25;286(4):421-6.
- 73) Reichard P et al. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* (1993) http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S4.full
- 74) Bakris GL et al. The role of combination antihypertensive therapy and the progression of renal disease hypertension: looking toward the next millennium. *Am J Hypertens.* (1998)
- 75) 72. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versusinsulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulinaspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3,randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trialSimon Heller, John Buse, Miles Fisher, Satish Garg, Michel Marre, Ludwig Merker, Eric Renard, David Russell-Jones, Areti Philotheou,

- 76) Ann Marie Ocampo Francisco, Huiling Pei, Bruce Bode, on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators*. Lancet 2012; 379: 1489–97
- 77) Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2
- 78) Diabetes A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) BERNARD ZINMAN, MD, ATHENA PHILIS-TSIMIKAS, BERTRAND CARIOU, MD, PHD, YEHUDA ANDELSMAN, MD, HELENA W. RODBARD, MD, THUE JOHANSEN, MD, LARS ENDAHL, PHD, CHANTAL MATHIEU, MD, ON BEHALF OF THE NN1250-3579 (BEGIN ONCE LONG) TRIAL INVESTIGATORS*. DIABETES CARE, VOLUME 35, DECEMBER 2012
- 79) Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Alan J Garber, Allen B King, Stefano Del Prato, Seamus Sreenan, Mustafa K Balci, Manuel Mucoz-Torres, Julio Rosenstock, Lars A Endahl, Ann Marie Ocampo Francisco, Priscilla Hollander, on behalf of the NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators*. Lancet 2012; 379: 1498–507
- 80) Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials R. E. Ratner¹, S. C. L. Gough², C. Mathieu³, S. Del Prato⁴, B. Bode⁵, H. Mersebach⁶, L. Endahl⁶ & B. Zinman. Diabetes, Obesity and Metabolism 15: 175–184, 2013. Original article © 2012 Blackwell Publishing Ltd
- 81) The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily. LUIGI MENEGHINI, MD, STEPHEN L. ATKIN, MD, STEPHEN C.L. GOUGH, MD, ITAMAR RAZ, MD, LAWRENCE BLONDE, MD, MARINA SHESTAKOVA, MD, STEPHEN BAIN, MD, THUE JOHANSEN, MD, KAMILLA BEGTRUP, MSC, KÅRE I. BIRKELAND, MD, ON BEHALF OF THE NN1250-3668, (BEGIN FLEX) TRIAL INVESTIGATORS*. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online January 22, 2013
- 82) Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension Chantal Mathieu, Priscilla Hollander, Bresta Miranda-Palma, John Cooper, Edward Franek, David Russell-Jones, Jens Larsen, Søren Can Tamer, and Stephen C. Bain, on behalf of the NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. J ClinEndocrinolMetab, March 2013, 98(3):1154–1162
- 83) Insulin Degludec Once-Daily in Type 2 Diabetes: Simple or Step-Wise Titration (BEGIN: Once Simple Use). Athena Philis-Tsimikas, Meryl Brod, Marcus Niemeyer, Ann Marie Ocampo Francisco, Jeffrey Rothman. Adv Ther (2013) 30:607–622
- 84) Инсулин деглудек: безопасность и эффективность нового базального инсулина сверхдлительного действия у российской когорты пациентов с сахарным диабетом. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Догадин С.А., Лебедев Н.Б., Алексеева Я.Г. Сборник тезисов. II Всероссийский Конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии»
- 85) Инсулиндеглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. 2014; (2): 92-105

- 86) Фармакоэкономический анализ применения инсулина
- 87) Деглудек(Тресиба®) в базальной терапии сахарного диабета 2 типа. Куликов А.Ю., Новиков И.В. Фармакоэкономика: теория и практика, том 2, №1, 2014
- 88) Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета. Галстян Г.Р. Сахарный диабет. 2014;(3):129–133
- 89) Инсулиндеглудек: новый базальный инсулин сверхдлительного действия для применения при сахарном диабете 1 и 2 типов Luigi F Meneghini и Bresta Miranda-Palma. Репринт Expert Rev. Endocrinol. Metab. 7(1), 9–14 (2012)
- 90) Современные базальные инсулины: продолжение истории или начало новой эры? Дедов И.И. Сахарный диабет. 2015;18(4):5-11
- 91) Инсулиндеглудек: новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия. Безопасность и эффективность у российских пациентов с сахарным диабетом. Шестакова М.В., Анциферов М.Б3, Майоров А.Ю., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Догадин С.А., Лебедев Н.Б., Алексеева Я.Г. Сахарный диабет. 2015;18(4):130-141
- 92) Опыт применения инсулина деглудек (Тресиба) при сахарном диабете 2 типа в повседневной клинической практике. Суплотова Л.А., Плотников Н.В., Романова Н.В., Бельчикова Л.Н., Хиева Е.В., Шестакова М.В. Сахарный диабет. 2015;18(4):92-98
- 93) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study Matthew James Armstrong, Piers Gaunt, Guruprasad P Aithal, Darren Barton, Diana Hull, Richard Parker, Jonathan M Hazlehurst, Kathy Guo, LEAN trial team*, George Abouda, Mark A Aldersley, Deborah Stocken, Stephen C Gough, Jeremy W Tomlinson, Rachel M Brown, Stefan G Hubscher, Philip N Newsome. Published Online November 19, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
- 94) One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study Marco Zavattaro, Marina Caputo, Maria Teresa Sama, Chiara Mele, Luisa Chasseur, Paolo Marzullo, Loredana Pagano, Maria Grazia Mauri, Maria Chantal Ponziani, Gianluca Aimaretti, Flavia Prodam. Endocrine DOI 10.1007/s12020-014-0519-0
- 95) Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function inpatients with type 2 diabetes. Bernt Johan von Scholten, Tine Willum Hansen, Jens Peter Goetze, Frederik Persson, Peter Rossing. B.J. von Scholten et al. / Journal of Diabetes and Its Complications 29 (2015) 670–674
- 96) Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. Melanie J. Davies, Stephen C. Bain, Stephen L. Atkin, Peter Rossing, David Scott, Minara S. Shamkhalova, Heidrun Bosch-Traberg, Annika Syrén, and Guillermo E. Umpierrez. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online December 17, 2015