

Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии

Е.В. Бирюкова¹, М.В. Шинкин²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

² ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типа — хроническое заболевание, связанное с развитием сосудистых осложнений, предотвращение которых — одна из самых важных задач современной медицины. Механизмы развития диабетической ангиопатии сложны и разнообразны.

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из наиболее распространенных и грозных микрососудистых осложнений СД, что влечет за собой ухудшение зрения и, в будущем, слепоту. ДР имеется практически у всех пациентов с СД 1-го типа и у 60% пациентов с СД 2-го типа с длительностью заболевания более 20 лет.

Диабетическая нефропатия (ДН) отвечает за 40–50% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности. У трети пациентов с СД 1-го типа развиваются серьезные почечные осложнения, характеризующиеся увеличением показателей экскреции мочевых альбуминов и снижением функции почек, вплоть до гемодиализа.

Обсуждаются терапевтические подходы к лечению микроангиопатий (ДР и ДН), возможности применения добезилата кальция (фармакологическая группа — ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции).

Ключевые слова: сахарный диабет, микроангиопатии, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, механизмы развития, лечение, добезилат кальция.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:91–96.

ABSTRACT

Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy

Birukova E.V.¹, Shinkin M.V.²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Diabetes mellitus of the first and second type is a chronic disease associated with the development of vascular complications, the prevention of which is one of the most important tasks of modern medicine. The mechanisms of development of diabetic angiopathy are complex and diverse.

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and severe microvascular complications of diabetes, which leads to impaired vision and, in the future, blindness. DR is diagnosed in almost all the patients with type 1 diabetes and in 60% of patients with type 2 diabetes with a duration of the disease of more than 20 years.

Diabetic nephropathy is responsible for 40–50% of all cases of end-stage renal disease. Among patients with type 1 diabetes mellitus, one-third have serious kidney complications, characterized by an increase in urinary albumin excretion and a decrease in renal function, up to hemodialysis.

Therapeutic approaches to the treatment of microangiopathies (diabetic retinopathy and diabetic nephropathy), the use of calcium dobesilate are discussed.

Calcium dobesilate refers to the pharmacological group of angioprotectors and microcirculatory correctors.

Key words: diabetes mellitus, microangiopathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, developmental mechanisms, treatment, calcium dobesilate.

For citation: Birukova E.V., Shinkin M.V. Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy. RMJ “Clinical ophthalmology”. 2018;2:91–96.

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой современности в силу катастрофического роста численности больных во всем мире и тяжелых последствий заболевания для пациента. По данным Международной федерации диабета (IDF), на 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД, а к 2040 г. прогнозируемое число больных составит 642 млн [1]. При недостаточно эффективном лечении СД может значительно

ограничивать жизнь пациентов, приводить к ранней инвалидизации и преждевременной смерти из-за развития сосудистых осложнений. Хроническая гипергликемия сочетается с повреждением различных органов, особенно сердечно-сосудистой, нервной системы, почек и органа зрения [2, 3].

Хронические (сосудистые) осложнения СД разделяют на микроангиопатии и макроангиопатии. К первым отно-

сятся диабетическая нефропатия (ДН) (специфическое поражение сосудов почек) и ретинопатия (поражение сосудов глаз). Макроангиопатии (ИБС, цереброваскулярные нарушения, облитерирующие поражения периферических сосудов) обусловлены атеросклерозом, который у больных СД начинается раньше и протекает тяжелее [4]. По вине СД каждые 90 мин развивается новый случай слепоты, 60 мин — ДН, требующая гемодиализа, 19 мин — ампутация нижней конечности, 12 мин — новый случай инсульта, 19 мин — один сердечный приступ [5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СД

Длительная и стойкая гипергликемия — ведущий фактор развития сосудистых осложнений СД, который приводит к активации многоступенчатого каскада метаболических нарушений (рис. 1), общей конечной точкой которых являются ухудшение кровотока, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, эндотелиальная дисфункция [3, 6, 7]. Молекулярные механизмы развития микроангиопатий разнообразны и находятся в стадии детального изучения. Предложено несколько объяснений патологических механизмов поражения микрососудистого русла при СД. Неферментативное гликозилирование белков обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокислотными остатками различных белков соединения, участвующие в обмене. Последние являются исходным материалом для образования в химических реакциях веществ, которые получили название конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Их период полураспада более длительный, чем белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). По мере нарастания гликемии процесс гликозилирования сдвигается в сторону образования необратимых КПГ, которые накапливаются в различных тканях и сохраняются в них даже при достижении и поддержании нормогликемии. Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции многих клеток, сосудистым повреждениям, повышению проницаемости базальной мембраны сосудов [4, 7]. При воздействии на КПГ-рецепторы моноцитов и макрофагов происходит активация последних, что запускает про-

дукцию различных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) и факторов роста (тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β)).

Хроническая гипергликемия сопровождается внутриклеточным накоплением глюкозы (в т. ч. в нейронах, эндотелии сосудов) и активацией патологических путей метаболизма глюкозы на фоне недостаточной эффективности утилизации глюкозы в пентозофосфатном пути [2, 7]. Избыток глюкозы неизбежно используется по полиоловому пути (путь ее утилизации в инсулиннезависимых тканях) с образованием сорбитола, внутриклеточное накопление которого приводит к увеличению осмолярности межклеточного пространства, отеку ткани. Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь; повышение уровня дигидроксиацетонфосфата (DGAP) приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерин-3-фосфата и других метаболитов, активирующих путь протеинкиназы С (PKC) [8]. Эти соединения являются предшественниками метилглиоксала — основного вещества, приводящего к образованию КПГ.

Последствием активации PKC становится активация ядерного фактора κB (NF- κB), что приводит к снижению продукции NO, повышению уровней эндотелина-1 (ET-1), TGF- β и ингибитора активатора плазминогена-1, нарушению кровотока и возникновению окклюзии капилляров [2, 8]. Активация PKC на фоне гипергликемии способствует увеличению сосудистой проницаемости, усилению неоваскуляризации, нарушению целостности гематоретинального барьера и активации процессов перекисного окисления липидов.

Окислительный стресс (ОС) также является важным механизмом формирования диабетических сосудистых осложнений. Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением свободных радикалов и развитием ОС. К метаболическому стрессу также приводит повышенное образование реактивных оксидантов, образующихся в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина [3, 8]. При этом хроническая гипергликемия снижает активность факторов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). ОС и, как следствие, интенсивное

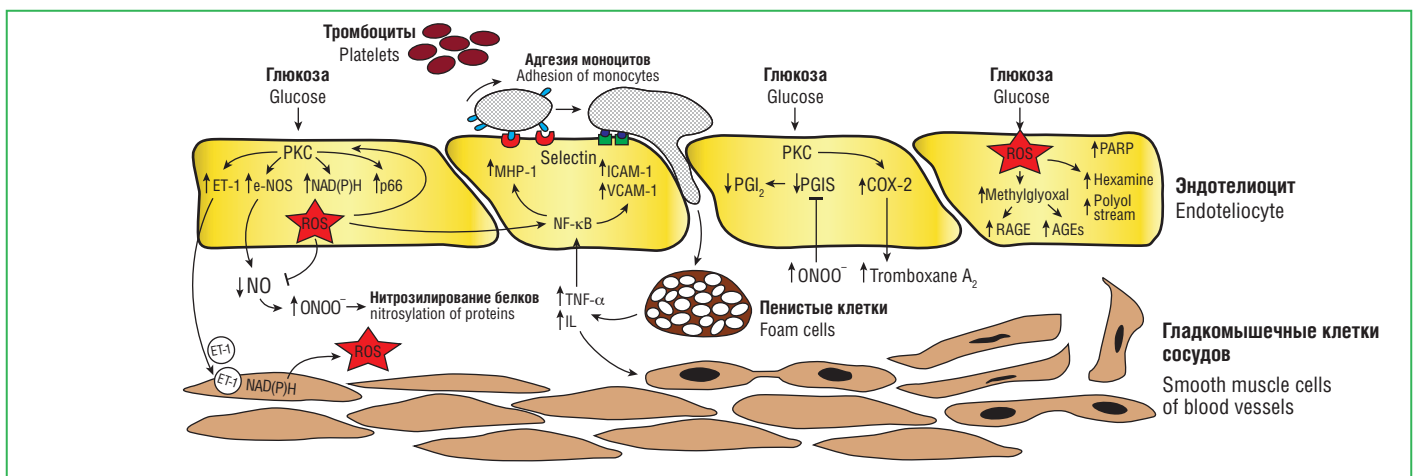


Рис. 1. Последствия гипергликемии: повреждение эндотелиоцитов, активация воспалительных процессов, нарушения в системе гемостаза, дисбаланс системы, контролирующей ангиогенез

Fig. 1. Consequences of hyperglycemia: damage to endotheliocytes, activation of inflammatory processes, disorders in the hemostatic system, imbalance of the system that controls angiogenesis

перекисное окисление липидов, оказывают цитотоксическое действие, что проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом; нарушается структура мембран клеток, вплоть до их разрыва; ингибируется активность цитохромоксидазы. Повреждающее действие ОС заключается также в нарушении реологических свойств крови с развитием гемостаза и тромбоза [7, 8].

Рассматривая механизмы сосудистых осложнений, нельзя не отметить состояние эндотелия у больных СД. Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой оксида азота (NO). Биологические эффекты NO включают торможение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), синтез ими коллагена, уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, торможение трансэндотелиальной миграции моноцитов, агрегации и адгезии тромбоцитов, а также антиоксидантное действие [9]. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими нормальное функционирование эндотелия, представляет дисфункцию эндотелия, которая характерна для больных СД. Гипергликемия ингибирует продукцию NO эндотелиальными и ГМК сосудов, блокируя работу NO-синтазы и активируя генерацию активных форм кислорода. Кроме того, гипергликемия сопровождается нарушениями функционирования системы гемостаза и дисбалансом регуляторной системы, контролирующей ангиогенез (рис. 1).

Микрососудистые осложнения сахарного диабета

Диабетические микроангиопатии имеют специфическую клинико-морфологическую картину и развивают-

ся только при СД. Наибольшего внимания среди сосудистых осложнений заслуживают диабетическая нефропатия и ретинопатия (ДР) [4]. При небольшой длительности СД 2-го типа уже 35% больных имеют непролиферативную ДР, 14% — препролиферативную, 28% — ДН на стадии микроальбуминурии, 55% — клинические стадии диабетической нейропатии [10]. При длительности заболевания более 10 лет 60% больных имеют ДР, 48% — ДН [11].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Хорошо известно, что ДН — это одно из наиболее серьезных, инвалидизирующих последствий СД 2, поскольку ведет к прогрессирующей почечной дисфункции, хронической почечной недостаточности и смерти больного [4, 12]. ДН стоит на втором месте среди причин смерти, связанных с СД 2, после сердечно-сосудистых заболеваний. Частота развития ДН колеблется в пределах 40–50% у больных СД 1 и 15–30% у больных СД 2 [13]. Клиническими исследованиями доказана устойчивая взаимосвязь между возрастом дебюта, длительностью СД и риском развития и прогрессирования ДН [14–16].

В настоящее время широко используется наднозологическое понятие хронической болезни почек (ХБП), объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3-х и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции, вне зависимости от первичного диагноза [17]. Для первичной диагностики патологии почек, контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса



БОЛЕЕ 15 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Реклама

МНОГОЕ МЕНЯЕТСЯ – ПРОВЕРЕННОЕ ОСТАЕТСЯ ДОКСИ-ХЕМ®

- ✓ Оказывает наиболее выраженное действие на ранних стадиях диабетической ретинопатии^{1,2}
- ✓ Снижает повышенную проницаемость сосудов
- ✓ Улучшает микроциркуляцию
- ✓ Рекомендован национальным руководством «Офтальмология»³



кальция добезилат
капсулы 500 мг № 30, № 90

При лечении ретинопатии по 1 капсуле (500 мг) 3 раза в день в течение 4–6 месяцев, затем суточную дозу снижают до 7 капсулы (500 мг) 1 раз в день.

STADA

www.stada.ru

¹Leite E.B. et al. Int. Ophthalmol. 1990 Mar; 14(2):81–8.

²Ribeiro M.L. et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006 Dec; 244(12):1591–600.

³Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014–736 с.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

и определения прогноза важна оценка стадии почечных нарушений по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов и с учетом уровня альбуминурии [18–21]. Особая опасность ХБП состоит в том, что она может длительное время не вызывать никаких жалоб и изменения самочувствия, которые побудили бы больного обратиться к специалисту. Выявление ДН на ранней стадии позволяет существенно — на 10–15 лет увеличить додиализный период, наступающий при хронической почечной недостаточности [22].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Уязвимым при гипергликемии является и орган зрения, наиболее опасным поражением которого является ДР. У лиц трудоспособного возраста среди населения развитых стран мира ДР — одна из основных причин снижения остроты зрения и слепоты, которая у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции [10, 23]. Ретинальные сосудистые осложнения проявляются как у больных с СД 2, так и при СД 1, при котором относительный риск развития ДР вдвое выше, чем при СД 2 [24]. С увеличением продолжительности СД повышается вероятность сосудистых изменений в сетчатке. Показательно, что увеличение уровня HbA1c всего на 1% вдвое увеличивает риск развития ДР [23].

ДР имеет несколько стадий развития. Начальные изменения (непролиферативная ретинопатия) связаны с кровоизлияниями в ткань сетчатки, а также с просачиванием через измененную сосудистую стенку компонентов крови. Если патологическое просачивание появляется в центральных отделах глазного дна (в макулярной зоне), то сетчатка в этой области теряет свою прозрачность, что может приводить к значительному снижению зрения у таких больных — развивается диабетический макулярный отек. Развитию диабетической макулопатии способствуют два процесса: микроокклюзия капилляров (наиболее раннее проявление) и гиперпроницаемость капилляров, связанная с прорывом внутреннего гематоретинального барьера (стенки капилляров сетчатки), иногда в сочетании с нарушением наружного гематоретинального барьера (пигментного эпителия сетчатки) [25]. При этом диабетический макулярный отек не является специфическим проявлением непролиферативной ДР, а может возникать на любой стадии патологического процесса. Дальнейшие изменения связаны с нарушением проходимости сосудов (препролиферативная ДР) и разрастанием новообразованных сосудов и патологической соединительной ткани (пролиферативная ретинопатия). На этих стадиях могут происходить массивные кровоизлияния, отслойка сетчатки и, как следствие, потеря зрения [25].

Изменениям на клеточном уровне, приводящим к нарушению микроциркуляции и ангиогенеза, предшествует ряд метаболических сдвигов. Известно, что в условиях длительно существующей гипергликемии метаболические нарушения (активация полиолового и гексозаминового пути превращения глюкозы, ОС, образование КПП, хроническое воспаление), гемодинамические факторы (ускорение кровотока, нарушение ауторегуляции тонуса сосудов, внутрикапиллярная гипертензия) играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ДР [2, 24, 26]. Немаловажное значение в патогенезе ДР имеют и гемореологические факторы (нарушения в системе коагуляционного звена гемостаза, активация тромбоцитов), нарушение ангиогенного балан-

са, что приводит к образованию микротромбов, ишемии сетчатки. Сетчатка является структурой с относительно высокой метаболической активностью, уровнем клеточного дыхания и потребностью в кислороде, поэтому ишемия ткани может привести к необратимым последствиям.

В результате активации всех этих путей повреждаются нервные элементы сетчатки и контактирующие с ее слоями капилляры хориоидеи (т. е. развивается микроангиопатия). Хотя нарушение микроциркуляции служит классическим признаком осложнений СД, известно, что нейродегенерация сетчатки происходит раньше. Нейродегенерация сопровождается апоптозом нейронов и дисфункцией глии, а ранние аномалии микроциркуляции характеризуются увеличением проницаемости сосудов, нарушением микрососудистой гемодинамики и вазорегрессией (утратой перicyтов и повреждением эндотелия) [26]. Прогрессирующая дисфункция эндотелиальных клеток играет решающую роль в следующих морфоструктурных и патофизиологических изменениях сетчатки: в утолщении мембраны капиллярного базального сосуда, потере периваскулярных клеток, повреждении барьера сетчатки и неоваскуляризации [9, 27].

РОЛЬ ДОБЕЗИЛАТА КАЛЬЦИЯ В ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ СД

При ДР, как и при других осложнениях СД, первоочередное значение придается достижению целевого гликемического контроля, поскольку существует сильная связь между уровнем HbA1c в крови и риском развития ретинопатии [23, 28]. Вместе с тем одним из терапевтических подходов является применение ангиопротекторов, благоприятно влияющих на микроциркуляцию, функциональное состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки и препятствующих развитию структурных изменений сосудистой стенки. К настоящему времени накоплена определенная доказательная база по применению синтетического ангиопротектора — добезилата кальция (ДК) Докси-Хема (Сербия) при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушением сосудистой проницаемости и микроциркуляции, в т. ч. при диабетических микроангиопатиях. ДК зарекомендовал себя как препарат, улучшающий прогноз при ДР и ДН [25, 26, 29, 30].

Основное действие ДК реализуется на уровне системы микроциркуляции (рис. 2). Ангиопротективное действие ДК обусловлено целым комплексом фармакологических эффектов в отношении патофизиологических процессов при микроангиопатиях, в числе которых антиоксидантные, противовоспалительные свойства, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, реологии крови и др. [31, 32].

У больных СД значительно снижена продукция NO, а дисфункция эндотелия носит генерализованный характер [9], что является одним из ранних маркеров развития сосудистых нарушений. В этом плане важным свойством ДК является его способность повышать активность NO-синтазы, тем самым увеличивая синтез NO и улучшая эндотелий-зависимую вазодилатацию [33, 34]. Применение ДК сопровождается снижением уровня эндотелина-1, что связано с уменьшением тромбоксана A₂, снижением уровня свободных радикалов и вязкости крови [33, 34]. Интерес представляет исследование J. Dong, в котором оценивалась эффективность ДК и ингибитора АПФ [35]. Пациенты были случайным образом распределены по трем группам (плацебо, ДК и периндоприл). В обеих группах лечения наблюдалось сравнимое снижение альбуминурии. Однако оценка динамики маркеров эндотелиальной дисфункции, таких

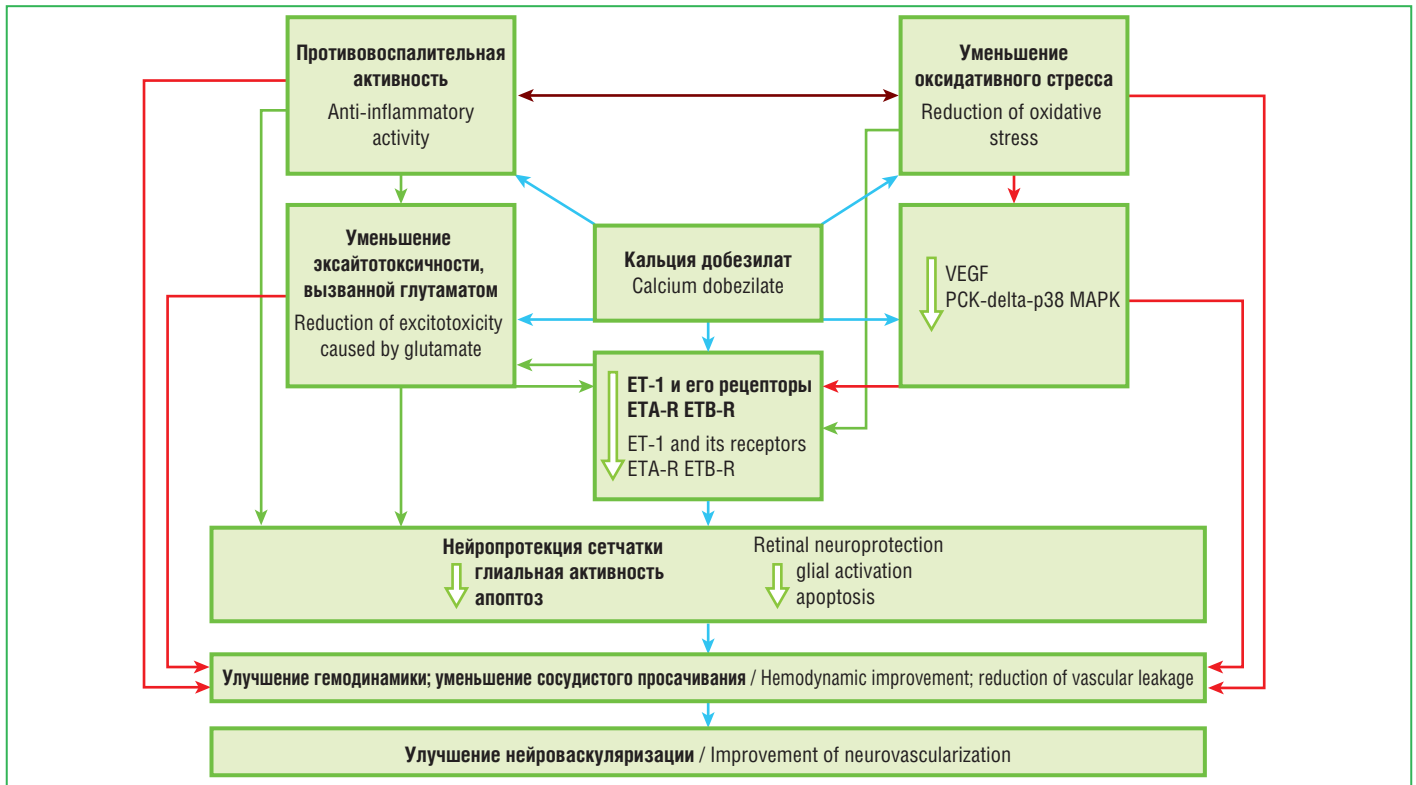


Рис. 2. Фармакологические эффекты ДК при ДР.

Fig. 2. Pharmacological effects of DC in DR.

Примечание: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, PKC – протеинкиназа C, ET-1 – эндотелин 1, ETA-R и ETB-R – эндотелин A и B рецепторы, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Note: VEGF – vascular endothelial growth factor, PKC – protein kinase C, ET-1 – endothelin 1, ETA-R and ETB-R – endothelin A and B receptors, MAPK – a mitogen-activated protein kinase).

как эндотелин-1 и NO, выявила явное преимущество ДК по сравнению с ингибитором АПФ.

Другими важными эффектами ДК, направленными на патогенетические механизмы сосудистых осложнений, являются ингибирование NF-κB и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38 MAPK), уменьшение экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), а также уменьшение содержания С-реактивного белка [33–36]. Стоит отметить дозозависимый антиангиогенный эффект ДК. Препарат ингибирует как сосудистый эндотелиальный фактор роста, вызывающий эндотелиальную пролиферацию и повышение сосудистой проницаемости, так и фактор роста фибробластов [32, 37].

Большой интерес представляет применение ДК и с позиции воздействия на систему тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. Повышенная вязкость крови обуславливает ее стаз (особенно в капиллярах и посткапиллярных венулах), которые поражаются уже на ранних стадиях диабетических микроангиопатий. Препарат способствует уменьшению агрегации тромбоцитов, снижает уровень фибриногена, тем самым улучшая реологию крови [33, 37, 38]. В частности, в исследовании С.А. Коротких и соавт. [39] было показано, что у пациентов с пре-пролиферативной и непролиферативной ДР включение в комплексную терапию ДК способствовало увеличению остроты зрения, уменьшению извитости сосудов и калибра вен, значительному уменьшению количества и величины мягких экссудатов, сокращению количества микроаневризм.

Расширению представлений о механизмах действия ДК способствовали и результаты исследования X. Zhang et al. [40], изучавших эффективность ДК при использовании у пациентов с СД 2 и ДН (n=121). К концу периода наблюдения (12 нед.) было отмечено достоверное снижение скорости экскреции альбумина с мочой. С целью оценки безопасности клинического применения ДК был выполнен анализ данных литературы, опубликованных с 1970 по 2003 г., с фокусом на оценку профиля безопасности препарата. В результате был сделан вывод, что риск побочных явлений, связанных с применением ДК в дозе 500–1500 мг/сут, является низким [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добезилат кальция (Докси-Хем) продемонстрировал эффективность в отношении патогенетических механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию диабетических микрососудистых осложнений [42]. Данный представитель группы ангиопротекторов может эффективно применяться как для профилактики, так и для комплексной терапии СД на ранних стадиях ДР и ДН с целью предупреждения дальнейшего развития проявлений заболевания и регресса уже имеющихся изменений, что помогает улучшить качество и прогноз жизни пациентов. Бесспорным преимуществом ДК является хороший профиль его переносимости и безопасности.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. (Электронный ресурс). URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (Дата обращения: 12.04.2018).
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615–1625.

3. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiological view. *Biomedical Research*. 2010;21(2):147–155.
4. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab*. 2017;1(2):1–3.
5. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:10–16.
6. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.
7. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188.
8. Forbes J.M., Fotheringham A.K. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia*. 2017;60:2129–2138.
9. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;196:193–222.
10. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227–1239.
11. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53(3):39–47.
12. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164–176.
13. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med*. 1996;329:1456–1462.
14. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2436–2443.
15. Gaede P., Tarnow L., Vedel P. et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2784–2788.
16. Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2004;47:1020–1028.
17. Radbill B., Murphy B., LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(12):1373–1381.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017 [Standarts of specialized diabetes care. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 8th edition. M.: UP PRINT, 2017 (in Russ.)].
19. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004;66(4):1596–1605.
20. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno Hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32:219–226.
21. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305.
22. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008 [Suntsov Y.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Screening complications of diabetes mellitus as a method of assessing the quality of care for patients. M., 2008 (in Russ.)].
23. Keen H., Lee E.T., Russell D. et al. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;14:22–30.
24. Bhavsar A.R., Emerson G.G., Emerson M.V., Browning D.J. *Diabetic Retinopathy. Epidemiology of Diabetic Retinopathy*. Springer, New York: 2010.
25. Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Применение ангиопротекторов при лечении диабетической ангиопатии: фокус на добезилат кальция. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2015;4:201–204 [Oganезova Zh.G., Egorov E.A. The use of angioprotectors in the treatment of diabetic angiopathy: focus on dobezilate calcium. RMJ «Clinical Ophthalmology». 2015;4:201–204 (in Russ.)].
26. Гусев Ю.А., Капкова С.Г., Варкентина И.В., Третьяк Е.Б. Добезилат кальция в лечении диабетической ретинопатии: главное — не упустить время. РМЖ. 2016; 1:50–54 [Gusev Yu.A., Kapkova S.G., Varkentina I.V., Tretjak E.B. Dobesilat calcium in the treatment of diabetic retinopathy: the main thing is not to miss the time. RMJ. 2016;1:50–54 (in Russ.)].
27. Crawford T.N., Alfaro D.V. 3rd, Kerrison J.B., Jablon E.P. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(1):8–13.
28. Lubowsky N.D., Siegel R., Pittas A.G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007;10:865–879.
29. Dong J., Zhang X. Q., Liang C.G. Therapeutic effect comparison between CaD and perin-dopril in treatment of early diabetic nephropathy. *Chinese General Practice*. 2008;14:1232–1236.
30. Simó-Servat O., Solà-Adell C., Bogdanov P. et al. Mechanisms of retinal neuroprotection of calcium dobesilate: therapeutic implications. *Neural Regen Res*. 2017;12(10):1620–1622.
31. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2016; 5:60–67 [Vorobyeva I.V. Modern approaches to early diagnosis, pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmol. Bull*. 2016;5:60–67 (in Russ.)].
32. Haller H., Ji L., Stahl K. et al. Molecular Mechanisms and Treatment Strategies in Diabetic Nephropathy: New Avenues for Calcium Dobesilate-Free Radical Scavenger and Growth Factor Inhibition. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1909258.
33. Suschek C., Kolb H., Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide syn-thase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1997;122(7):1502–1508.
34. Leal E.C., Martins J., Voabil P. et al. CaD inhibits the alterations in tight junction proteins and leucocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes. *Diabetes*. 2010;59(10):2637–2645.
35. Dong J. CaD in the treatment of early diabetic nephropathy. *Journal of Shandong University*. 2008;46:80–83.
36. Javadzadeh A., Ghorbanhaghjo A., Adl F.N. et al. Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and highsensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2013;19:62–68.
37. Angulo J., Peiró C., Romacho T. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol*. 2011;667(1-3):153–159.
38. Brunet J., Farine J.-C., Garay R.P., Hannaert P. Angioprotective action of CaD against the increased capillary permeability induced by reactive oxygen species in the rat cavity. *Eur J Pharmacol*. 1998;358(3):213–220.
39. Коротких С.А., Князева Е.С. Эффективность ангиопротекторов при диабетической ретинопатии. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2017;1:45–48 [Korotkikh S.A., Knyazeva E.S. The effectiveness of angioprotectors in diabetic retinopathy. RMJ «Clinical Ophthalmology». 2017;1:45–48 (in Russ.)].
40. Zhang X. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1. *Exp Ther Med*. 2013;5(1):295–299.
41. Allain H., Ramelet A.A., Polard E., Bentué-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf*. 2004;27(9):649–660.
42. Zhang X., Liu W., Wu S. et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci China Life Sci*. 2015;58(1):101–107.

Сведения об авторах: Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Шинкин Михаил Викторович — эндокринолог ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. **Контактная информация:** Бирюкова Елена Валерьевна, e-mail: lena@obsudim.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 19.04.2018.

About the authors: Elena V. Birukova — MD, PhD, professor in A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 20, build. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation. Mikhail V. Shinkin — endocrinologist in the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. **Contact information:** Elena V. Birukova, e-mail: lena@obsudim.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 19.04.2018.