



Клинические возможности сулодексида в лечении диабетической нефропатии

Е.В. Бирюкова, Т.Р. Якубова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета. Безусловно, неблагоприятные последствия хронической болезни почек часто могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение. Оптимальный контроль гликемии – основной подход к предупреждению или замедлению развития осложнений сахарного диабета 2 типа. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии диабетической нефропатии является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны клубочков почек с восстановлением уровня гепарансульфата. Одним из новых направлений нефропротективной терапии является использование препаратов группы гликозаминогликанов с высоким тропизмом к сосудистой стенке, в частности сулодексида. В статье рассмотрены основные фармакологические эффекты Вессел Дуэ Ф компании «Альфа Вассерманн» (Италия), а также приведены результаты клинических исследований эффективности.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, экскреция альбумина, Вессел Дуэ Ф

Несмотря на большие достижения в области диагностики и лечения сахарного диабета (СД), хронические осложнения заболевания по-прежнему остаются главной проблемой для большинства пациентов [1, 2]. Хронические осложнения СД подразделяют на микро- и макрососудистые (микро- и макроангиопатия). К первым относятся диабетическая нефропатия, диабетическая невропатия и рети-

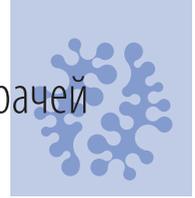
нопатия. Ко вторым – ИБС, цереброваскулярные нарушения, облитерирующие поражения периферических сосудов. Макрососудистые нарушения обусловлены атеросклерозом, который у больных СД начинается раньше и протекает тяжелее.

Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных последствий СД, приводящее к инвалидизации и смерти [3]. Это осложнение развивается

у 40–45% пациентов с СД и во многом предопределяет его прогноз. Диабетическая нефропатия стоит на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний среди причин смерти больных СД 2 типа. Она является наиболее частой причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Следует также отметить, что больные СД сохраняют лидерство по потребности в гемодиализе и трансплантации почек [4].

В настоящее время для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике поражения почек используется наднефрологическое понятие ХБП, которое объединило разные повреждения почек, персистирующие в течение трех месяцев и более, вне зависимости от первоначального диагноза [2, 5]. Согласно новой концепции степень почечных нарушений оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот показатель наиболее полно отражает количество и суммарный объем работы нефронов (табл. 1).

Определение СКФ и экскреции альбумина с мочой необходимо не только для первичной диагностики патологии почек, но и для контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса и прогноза заболевания.



Согласно морфологической классификации патологии почек при СД выделяют четыре класса гломерулярных повреждений с отдельной оценкой вовлеченности интерстиция и сосудов (рис. 1) [4]. Так, для класса I характерно утолщение базальной мембраны и небольшие неспецифические изменения по данным световой микроскопии, класса II – мезангиальная экспансия (умеренная – ПА или выраженная – ПБ) без узелкового склероза или гломерулярного склероза более 50% клубочков, класса III – узелковый склероз (синдром Киммельстиля – Вильсона), класса IV – далеко зашедший диабетический гломерулосклероз (склероз более чем 50% клубочков).

Безусловно, неблагоприятные последствия ХБП часто могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение [3, 6]. Важно отметить, что диабетическая нефропатия может развиваться бессимптомно на протяжении нескольких лет, а такие ее проявления, как общая слабость, снижение аппетита, отеки, головные боли, характерны только для клинически выраженной стадии. Первым доклиническим признаком диабетической нефропатии является микроальбуминурия (МАУ) (с развитием протеинурии функция почек неуклонно снижается) [3, 5, 6]. МАУ – высокоселективная экскреция низкомолекулярного белка, при которой в моче обнаруживается альбумин – от 30 до 299 мг/сут [7]. Исследование мочи на МАУ проводится через пять лет после дебюта СД 1 типа и при постановке диагноза СД 2 типа, далее ежегодно. Впервые выявленная МАУ нуждается в подтверждении: один-два повторных анализа с интервалом в одну-две недели [4, 8]. Постоянно повышенная экскреция альбумина, как правило, служит маркером повреждения почек. В настоящее время ведется поиск более ранних маркеров повреждения ткани почек. Предполагают, что ими

Таблица 1. Стадии хронической болезни почек по уровню СКФ

Стадия	Характеристика функции почек	Уровень СКФ
1	Высокая и оптимальная	> 90 мл/мин/1,73 м ²
2	Незначительно сниженная	60–89 мл/мин/1,73 м ²
3a	Умеренно сниженная	45–59 мл/мин/1,73 м ²
3b	Существенно сниженная	30–44 мл/мин/1,73 м ²
4	Резко сниженная	15–29 мл/мин/1,73 м ²
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 мл/мин/1,73 м ²

могут быть коллаген типа IV, факторы роста (ФР), подоциты и некоторые цитокины [9].

МАУ как проявление генерализованной дисфункции эндотелия сосудов характеризуется повреждением гликокаликса, который выстилает люминальную поверхность капилляров различных сосудистых регионов и представляет собой гидратированную структуру, состоящую из ассоциированных с мембраной эндотелиоцитов протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов [6].

МАУ обуславливает высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также общей и сердечно-сосудистой смерти у больных СД [3, 7, 10, 11] (рис. 2).

Сегодня обсуждается возможность регрессии и ремиссии диабетической нефропатии. Результаты ряда долгосрочных исследований, проведенных с участием больных СД, позволяют утверждать, что МАУ является обратимой стадией поражения почек при данном заболевании [12, 13].

В развитии диабетической нефропатии иницирующая роль отводится метаболическим нарушениям. Избыток глюкозы приводит к изменению структуры почек: повышается образование и накопление мезангиального матрикса (коллагенов, фибронектина) в клубочках с гиперпродукцией профибриногенных ФР, и как следствие, утолщается базаль-

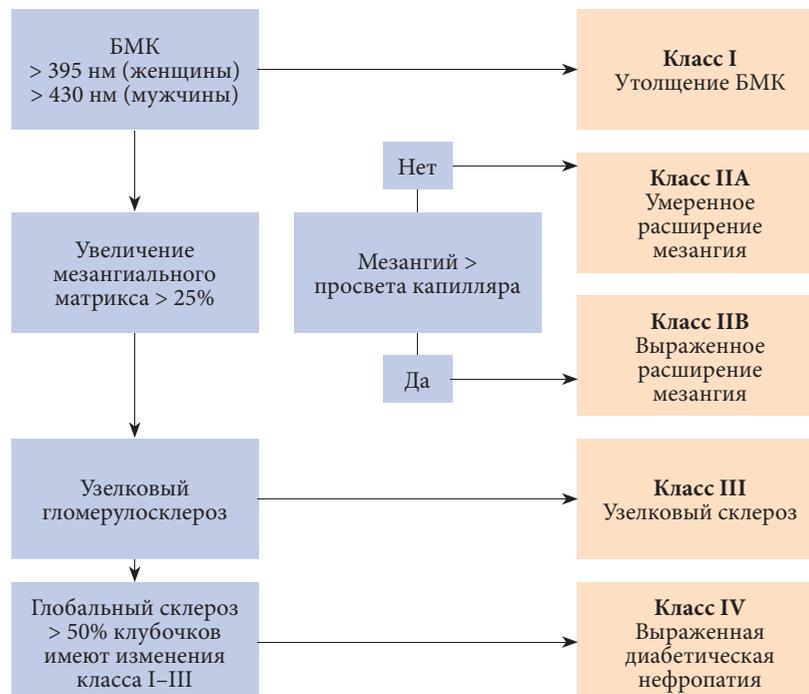


Рис. 1. Морфологическая классификация патологических изменений почек при СД [5]

эндокринология



ная мембрана клубочков (БМК) и увеличивается объем мезангия. Кроме того, гипергликемия индуцирует внутрив клубочковую гипертензию, гликозилирование белков БМК, нарушение синтеза гликозаминогликанов (ГАГ), обеспечивающих селективную проницаемость почек, изменение зарядоселективности базальной мембраны [14–16].

Основными характеристиками клубочкового аппарата почек являются размеро- и зарядоселективность, которые в норме определяют проницаемость БМК. Благодаря размероселективности (наличие мембранных пор фильтрации диаметром не более 3 нм) происходит фильтрация только небольшого количества низкомолекулярного белка. Зарядоселек-

тивность обеспечивает отрицательный заряд поверхности БМК. БМК состоит из центрального плотного темного слоя (*lamina densa*) и менее плотных светлых слоев – наружного (*lamina rara externa*) и внутреннего (*lamina rara interna*) (рис. 3). Эти слои дополняет эндотелиальный поверхностный слой – гликокаликс и белки плазмы [14]. Структурная основа *lamina densa* представлена коллагеном типа IV. В составе других слоев, богатых сульфатированными протеогликанами, – многочисленные углеводные цепи (ГАГ, которые ковалентно связаны с белком) [17]. Именно благодаря ГАГ поддерживается высокая гидрофильность БМК и, что немаловажно, ее отрицательный заряд, который способствует отталкиванию низкомолекулярных веществ (в том числе альбуминов), имеющих меньший размер молекул, нежели размер мембранных пор, и обеспечивает зарядоселективность БМК [15, 18].

Гепарансульфат (ГС) является основным ГАГ в составе протеогликанов БМК [19, 20]. Кроме того, ГС представлена большая часть (50–90%) ГАГ в составе протеогликанов гликокаликса. Считается, что ГС наряду с поддержанием отрицательного заряда БМК участвует в регуляции пролиферации мезангиальных клеток клубочков и гладкомышечных клеток сосудов. Он также обладает антитромботическими и гиполлипидемическими свойствами [7, 10, 17]. Основной поломкой на уровне БМК при СД является нарушение метаболизма ГС [18, 19, 21]. Согласно гипотезе Стено в условиях гипергликемии снижается активность N-ацетилаза, отвечающих за сульфатирование ГС [7]. Встраиваясь в БМК, неполноценно сульфатированные цепочки ГС не могут обеспечить достаточного отрицательного заряда мембраны. Клубочковый фильтр утрачивает зарядоселективность и не отталкивает низкомолекулярные вещества. Как следствие, повышается мембранная проницаемость и происходит проникно-

вание альбумина через БМК. Это приводит к возникновению МАУ. В дальнейшем при прогрессировании нарушений развивается протеинурия (рис. 4). В свою очередь неполноценно сульфатированные цепочки ГС на эндотелии других сосудов также приводят к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции [15].

Хотя патогенез диабетической нефропатии не до конца ясен, роль нарушения синтеза ГАГ и их функций в развитии данной патологии доказана многочисленными исследованиями [3, 9, 19].

Несомненно, оптимальный контроль гликемии – основной подход к предупреждению или замедлению развития осложнений СД 2 типа. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии диабетической нефропатии является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и БМК почек с восстановлением уровня ГС [15, 20, 21].

Еще в исследованиях с участием животных со стрептозоцин-индуцированным СД было показано, что раннее назначение ГС предотвращает структурные изменения в почечной ткани и развитие МАУ. Эти благоприятные эффекты сопровождаются ингибированием почечного трансформирующего фактора роста бета [15, 22, 23].

Одно из новых направлений нефропротективной терапии – использование препаратов группы ГАГ с высоким тропизмом к сосудистой стенке [18, 21], которые включены в стандарты терапии диабетической нефропатии. Так, общими рекомендациями для лечения МАУ, ХБП 1–3-й стадии и протеинурии, ХБП 1–3-й стадии у больных СД являются следующие [8]:

- ✓ достижение индивидуальных целевых значений гликогемоглобина (HbA1c);
- ✓ прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) как препаратов выбора;

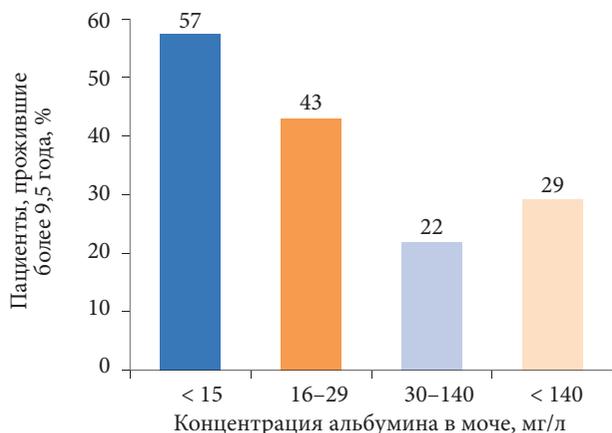


Рис. 2. Выживаемость больных СД 2 типа с МАУ разной степени выраженности

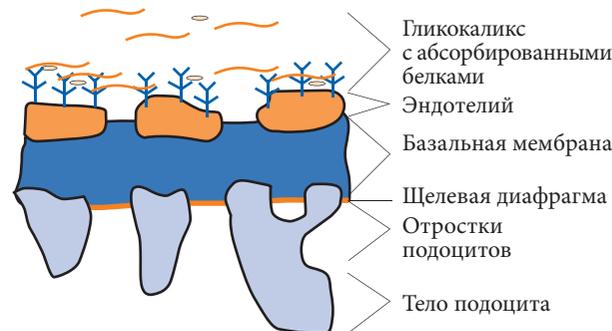
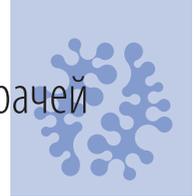


Рис. 3. Структура клубочкового фильтрационного барьера



- ✓ комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевых значений артериального давления ($\leq 130/80$ мм рт. ст.);
- ✓ прием ГАГ (Вессел Дуэ Ф) при отсутствии противопоказаний;
- ✓ коррекция дислипидемии;
- ✓ коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа);
- ✓ избегание приема нефротоксических средств (аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов);
- ✓ соблюдение осторожности при проведении рентгеноконтрастных исследований.

Отдельными рекомендациями для лечения МАУ, ХБП 1–3-й стадии являются умеренное ограничение потребления животного белка (не более 1 г/кг массы тела в сутки), протеинурии, ХБП 1–3-й стадии – ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки), контроль статуса питания [8].

Среди препаратов группы ГАГ наиболее изученным является сулодексид (Вессел Дуэ Ф). Он содержит два компонента: быстродействующую среднемoleкулярную гепариноподобную фракцию (80%) и дерматановую фракцию (20%). Дерматансульфат представляет собой полидисперсный полисахарид. Специфические особенности его химического состава обуславливают антикоагуляционную, антитромбиновую и антитромботическую активность сулодексида. Благодаря комбинации гепариноподобной фракции со сродством к антитромбину III и дерматансульфата со сродством к кофактору гепарина II (КГ-II) сулодексид обладает широким спектром биологической активности [24] и способностью восстанавливать нормальное содержание ГС в почках. Эффективность применения Вессел Дуэ Ф при диабетической нефропатии определяется способностью восстанавливать целостность, избирательную проницаемость и зарядоселек-

тивность БМК [21]. Препарат уменьшает толщину БМК и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума, положительно влияет на эндотелиальную функцию, стимулируя фибринолитическую активность сосудистой стенки (табл. 2) [24].

Вессел Дуэ Ф, так же как и гепарин, оказывает стабилизирующее воздействие на фибробластные ФР, которые относятся к семейству гепаринсвязывающих белков, проявляющих сильное сродство к гепарину. Фибробластные ФР влияют на миграцию, пролиферацию и дифференциацию клеток.

♀ Нормальный ГАГ ● Отрицательный заряд ГАГ ~ Коллаген

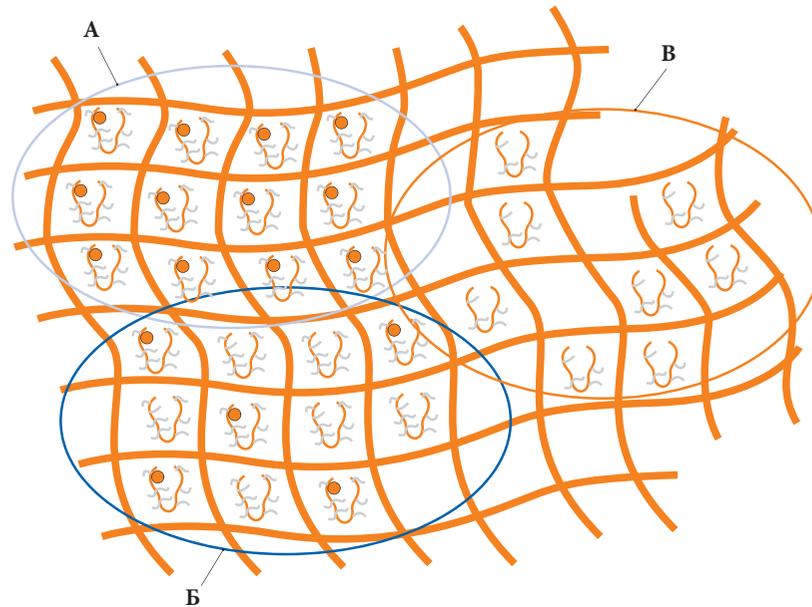


Рис. 4. Схема строения БМК почек (А – в норме, Б – начальная стадия диабетической нефропатии, В – прогрессирующая стадия диабетической нефропатии)

Таблица 2. Основные фармакологические эффекты Вессел Дуэ Ф

Эффекты сулодексида	Механизм действия
Ангиопротективный	<ul style="list-style-type: none"> ■ Восстановление и поддержание нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор БМК ■ ↓ толщины БМК, продукции матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума ■ Восстановление структуры гликокаликса, структурно-функциональной целостности клеток эндотелия сосудов
Антитромботический	<ul style="list-style-type: none"> ■ Подавление фактора Ха (компонента активатора протромбина) ■ Усиление синтеза и секреции простациклина (подавляет активацию тромбоцитов) ■ Снижение уровня фибриногена
Антикоагуляционный	Сродство к КГ-II, который инактивирует тромбин
Профибринолитический	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ в крови уровня тканевого активатора плазминогена ■ ↓ ингибитора активатора плазминогена 1 (плазминоген переходит в плазмин и происходит лизис фибрина)

эндокринология

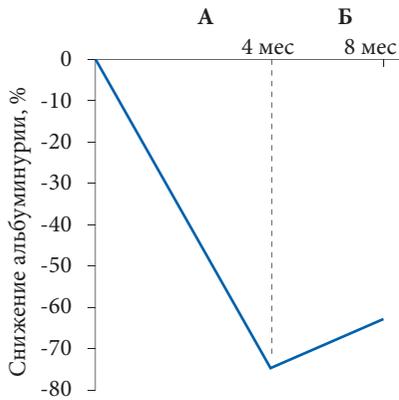


Рис. 5. Динамика снижения альбуминурии у пациентов с СД на фоне лечения сулодексидом (Вессел Дуэ Ф) в дозе 2000 ЛЕ/сут (А – период лечения, Б – период наблюдения) [16]

Сулодексид обладает мягким антикоагулянтным действием, которое отмечается при внутривенном введении препарата [21, 23]. После приема внутрь сулодексид всасывается в тонком кишечнике. Около 90% Вессел Дуэ Ф абсорбируется в эндотелии сосудов, концентрация в котором превышает концентрации в тка-

нях других органов в 20–30 раз. Препарат метаболизируется в печени и почках. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов сулодексид не подвергается десульфатированию, приводящему к снижению антитромботической активности и значительному ускорению элиминации из организма.

Способность сулодексида оказывать положительное влияние на состояние клубочкового фильтра продемонстрирована в различных клинических исследованиях [9, 13, 14]. Так, в ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования DiNAS, которое включало пациентов с СД 1 и 2 типа с микро- и макроальбуминурией, изучалась эффективность различных доз сулодексида. Применение препарата в течение четырех месяцев сопровождалось значимым снижением уровня экскреции альбумина – на 74% ($p < 0,0001$) (по сравнению с группой плацебо) (рис. 5). В частности, сниже-

ние уровня экскреции альбумина у пациентов с СД 1 типа составило 70%, у пациентов с СД 2 типа – 77%. Выявленные изменения альбуминурии не были связаны с изменением HbA1c. При этом данные эффекты наблюдались как у получающих, так и не получающих ингибиторы АПФ. Достигнутый эффект (снижение экскреции альбумина с мочой) сохранился через четыре месяца после отмены препарата (-62%) [25]. Это позволяет сделать вывод о пролонгированном нормоальбуминурическом действии сулодексида (препарат Вессел Дуэ Ф). В другом клиническом исследовании у больных СД 1 типа и диабетической нефропатией с исходной МАУ удалось добиться существенного снижения альбуминурии, у 50% из них – до нормоальбуминурии. По данным метаанализа, посвященного эффективности применения сулодексида, снижение альбуминурии достигнуто у 60–80% пациентов с СД 1 и 2 типа [21].

Учитывая сложные патофизиологические связи между гипергликемией и системной эндотелиальной дисфункцией, особое значение для клинической практики имеет способность Вессел Дуэ Ф влиять не только на МАУ, но и на маркеры повреждения эндотелия [7, 24]. Помимо снижения экскреции альбумина с мочой сулодексид оказывает и другие существенные сосудистые эффекты – воздействует на эндотелиальную дисфункцию не только почечных капилляров, но и всего сосудистого русла [24]. В этой связи заслуживает внимания исследование с участием пациентов с СД 2 типа и начальными проявлениями диабетической нефропатии, которые принимали сулодексид в дозе 2000 ЛЕ/сут [14]. При терапии сулодексидом отмечена положительная динамика различных маркеров эндотелиальной дисфункции, подтверждающая антитромботическое (уменьшение уровня фактора Виллебранда, растворимых форм межклеточных молекул адгезии 1, агрегации

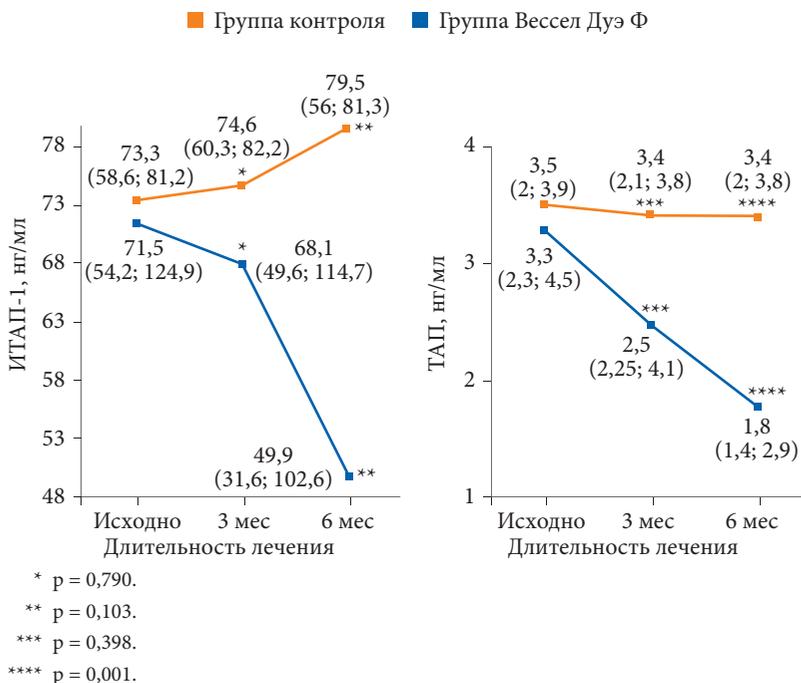


Рис. 6. Динамика показателей ИТАП-1 и ТАП у больных СД в группе Вессел Дуэ Ф и группе контроля [4]

эндотелиальная дисфункция



тромбоцитов) и профибринолитическое (снижение уровня фибриногена, снижение ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1) и нормализация тканевого активатора плазминогена (ТАП)) действие лекарственного средства (рис. 6). Кроме того, применение Вессел Дуэ Ф сопровождалось дополнительным благоприятным гемодинамическим эффектом – снижением уровня фибриногена, способствующим уменьшению вязкости крови.

После окончания приема Вессел Дуэ Ф отмечено сохранение эффекта в отношении альбуминурии [14, 21, 25], что свидетельствует об уменьшении гломерулярных сосудистых повреждений и о благоприятном влиянии на почечное ремоделирование. Именно поэтому применение сулодексида позволяет решить важную задачу лечения – улучшение отдаленных исходов СД 2 типа. При этом Вессел Дуэ Ф хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

Диабетическая нефропатия часто ассоциируется с пролиферативной диабетической ретинопатией, при которой вероятность возникновения преретинальных и витреальных геморрагий достаточно высока [26, 27]. Именно поэтому предъявляются особые требования к безопасности терапии сулодексидом в отношении диабетической ретинопатии.

Вессел Дуэ Ф является ГАГ высокой степени очистки и не обладает выраженной антикоагулянтной активностью, и, как

следствие, низка вероятность геморрагических осложнений. Наличие в его составе гепариноподобной фракции и дерматансульфата обеспечивает синергический эффект, повышающий антитромботический потенциал сулодексида (по сравнению с гепарином) при меньшем риске кровотечений [24, 28]. Так, в одном исследовании 149 больных с пролиферативной диабетической ретинопатией (уровень по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Group – группа по изучению эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии) 61–65) были рандомизированы на две группы: основную – 86 пациентов (129 глаз), которые получали Вессел Дуэ Ф, и контрольную – 63 пациента (77 глаз). На всех исследуемых глазах (как в основной, так и в контрольной группе) выполнена панретиальная лазеркоагуляция сетчатки. Офтальмологическое обследование включало биомикроскопию сетчатки, а также фотографирование ее стандартных полей. В ходе работы не было достоверных различий по частоте внутриглазных (преретинальных и витреальных) кровоизлияний в основной и контрольной группах (8,5 и 10,4% соответственно, $p < 0,5$). Полученные результаты показали, что применение Вессел Дуэ Ф в комплексной терапии диабетической нефропатии достоверно не увеличивает риск внутриглазных кровоизлияний у больных с пролифератив-

ной диабетической ретинопатией при выполнении адекватной панретиальной лазеркоагуляции сетчатки по стандартной методике. Необходимо отметить, что применение сулодексида задерживает развитие или прогрессирование признаков ретинопатии, способствует регрессу макулярного отека, значительно повышает эффективность лазеркоагуляции сетчатки [26].

Несомненным преимуществом Вессел Дуэ Ф является его патогенетическое влияние на диабетическую нефропатию через восстановление функции эндотелия клубочков почек и улучшение гемореологии.

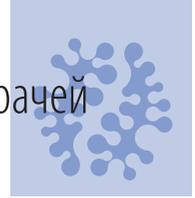
Согласно официальной инструкции терапии рекомендовано начать с внутривенных или внутримышечных инъекций (по одной ампуле (600 ЛЕ/сут) в течение 15–20 дней), а потом перейти на капсулы (250 ЛЕ два раза в сутки в течение 30–40 дней). Длительность курса терапии Вессел Дуэ Ф составляет два месяца. Лечение рекомендовано повторять не менее двух раз в год.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что применение сулодексида (препарат Вессел Дуэ Ф) в клинической практике открывает новые возможности терапии диабетической нефропатии у пациентов с СД, позволяет достичь оптимального терапевтического результата и улучшить прогноз заболевания. ●

Литература

1. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
2. *Lubowsky N.D., Siegel R., Pittas A.G.* Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 50. № 5. P. 865–879.
3. *Radbill B., Murphy B., LeRoith D.* Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83. № 12. P. 1373–1381.
4. *Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартинова И.Я. и др.* Сахарный диабет и хроническая бо-
5. *Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.* Возможности инкретиновой терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. 2012. № 3. С. 59–66.
6. *Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al.* Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. № 4. P. 1596–1605.
7. *Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al.* Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis // *Diabetologia*. 1989. Vol. 32. № 4. P. 219–226.

лезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 81–88.



8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М., 2013.
9. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
10. Lewis E.J., Lewis J.B., Greene T. et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis*. 2011. Vol. 58. № 5. P. 729–736.
11. De Fronzo R.A. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations // *Diabetes Rev*. 1995. Vol. 3. P. 510–564.
12. 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. Vol. 19. № 11. P. 2784–2788.
13. 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. Vol. 47. № 6. P. 1020–1028.
14. Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В. и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2010. № 2. С. 34–39.
15. Gambaro G., Baggio B. Glycosaminoglycans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996. Vol. 11. № 5. P. 762–764.
16. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiological view // *Biomed. Res*. 2010. Vol. 21. № 2. P. 147–155.
17. Raman R., Sasisekharan V., Sasisekharan R. Structural insights into biological roles of protein-glycosaminoglycan interactions // *Chem. Biol*. 2005. Vol. 12. № 3. P. 267–277.
18. Gambaro G., van der Woude F.J. Glycosaminoglycans: use in treatment of diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2000. Vol. 11. № 2. P. 359–368.
19. Harvey S.J., Miner J.H. Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2008. Vol. 17. № 4. P. 393–398.
20. Wijnhoven T., Lensen J.F., Rops A.L. et al. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs // *Curr. Opin. Mol. Ther*. 2007. Vol. 9. № 4. P. 364–377.
21. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2010. Vol. 3. P. 99–105.
22. Gambaro G., Cavazzana A.O., Luzi P. et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats // *Kidney Int*. 1992. Vol. 42. № 2. P. 285–291.
23. Kristová V., Lisková S., Sotníková R. et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats // *Physiol. Res*. 2008. Vol. 57. № 3. P. 491–494.
24. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide // *Med. Res. Rev*. 1998. Vol. 18. № 1. P. 1–20.
25. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. № 6. P. 1615–1625.
26. Деев Л.А., Терещенко А.В., Малахова А.И. и др. Оценка эффективности применения препарата сулодексид и диодлазеркоагуляции у больных с непролиферативной и преролиферативной диабетической ретинопатией // *Русский медицинский журнал*. 2012. Клиническая офтальмология. № 2. С. 61–64.
27. Ищенко И.М., Миленькая Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и преролиферативной диабетической ретинопатией // *Фарматека*. 2009. № 3. С. 82–86.
28. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy // *Drugs*. 2007. Vol. 67. № 18. P. 2681–2696.

Эндокринология

Sulodexide for the Treatment of Diabetic Nephropathy

Ye.V. Biryukova, T.R. Yakubova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Diabetic nephropathy is one of the most serious complications of diabetes mellitus. Early diagnosis and timely therapy initiation may prevent or delay negative consequences of chronic kidney disease. Optimal glycemic control is a prerequisite for the prevention or retardation of type 2 diabetes complications. Other essential components of pathogenetic therapy of diabetic neuropathy include correction of endothelial dysfunction/ structural changes of glycocalyx and glomerular basal membrane as well as heparan sulfate levels recovery. Use of vasotropic glycosaminoglycan, e.g. sulodexide, is one more approach to nephroprotection. The article reviews basic pharmacological effects of sulodexide along with the results of clinical efficacy studies.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, albumin excretion, sulodexide*