



# Антиоксидантный эффект гликозаминогликанов в профилактике осложнений сахарного диабета

Д. м. н., проф. А.А. НЕЛАЕВА, Н.П. ИВАНОВА,  
к. м. н. Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, к. м. н. Ю.В. ХАСАНОВА

*В статье обосновывается необходимость патогенетической терапии ранних осложнений сахарного диабета. На примере сулодексида описан механизм действия гепариноидов, показано, что благодаря антикоагулянтному, антитромботическому, фибринолитическому и ангиопротективному действию препарат эффективен в терапии диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии. Приведены результаты исследования антиоксидантных свойств препарата Вessel Дуэ Ф (сулодексид) и его влияния на структурную активность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии (ДН). Доказано, что сулодексид обладает выраженным антиоксидантным действием, высокоэффективен у пациентов с нормо- и микроальбуминурией, что позволяет рекомендовать препарат для лечения ДН на начальных стадиях.*

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из ранних тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), приводящих к формированию почечной недостаточности. В настоящее время детально изучается ее патогенез. Достоверным доклиническим критерием повреждения клубочково-

го аппарата почки при СД является микроальбуминурия (МАУ) – высокоселективная экскреция с мочой низкомолекулярного белка альбумина. Факторами риска развития МАУ у больных СД 2 типа являются избыток продуктов гликозилирования, инсулинорезистентность, артериальная

гипертензия, дислипидемия, повреждающее действие адипокинов, продуцируемых при абдоминальном ожирении [1]. При СД 2 типа МАУ является ранним маркером не только ДН, но и эндотелиальной дисфункции в целом: доказано, что при СД 2 типа рост МАУ коррелирует с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью [2].

Структура почечного фильтра включает три слоя: эндотелий капилляров, клетки висцерального (внутреннего) листка боуменовой капсулы (подоциты) и базальную мембрану, общую для эндотелиальных клеток и для подоцитов. В настоящее время доказано, что три классических слоя дополняет эндотелиальный поверхностный слой – слой гликокаликса и белков плазмы крови [3]. Отрицательный заряд базальной мембраны определяется наличием в ней отрицательно заряженных гликозаминогликанов (ГАГ). Формирующий зарядоселективный барьер огра-



ничивает проникновение отрицательно заряженных молекул, в том числе альбумина. Гипергликемия вызывает нарушение структуры базальных мембран клубочков почек, что сопровождается снижением синтеза ГАГ. Это приводит к потере базальной мембраной зарядоселективности, вследствие чего молекулы альбумина проникают через почечный фильтр. Повреждение гломерулярного эндотелия и гликокаликса является первым звеном в ряду патологических процессов, приводящих к МАУ и протеинурии. Наличие белка в клубочковом фильтрате токсично для тубулярного эпителия, поскольку вызывает цитокин-опосредованное тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, способствуя прогрессированию нефропатии [4].

Одним из важных механизмов патогенеза диабетических осложнений при СД является повышение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате могут усугубляться характерные для СД структурно-функциональные изменения мембран тромбоцитов, что вторично ведет к активации коагуляционного и тромбоцитарного компонентов гемостаза и по принципу обратной связи увеличивает степень вызываемых дефицитом инсулина нарушений [5]. В этой связи средства, уменьшающие перекисидацию липидов, могут оказаться полезными как в терапии СД, так и в профилактике его осложнений. А.А. Спасов и соавт. провели исследование, целью которых явилось изучение антиоксидантных свойств основных пероральных сахароснижающих препаратов [6].

С учетом современных представлений о механизмах развития ДН актуальной и патогенетически обоснованной представляется многокомпонентная терапия, одним из направлений которой является коррекция дисфункции эндотелия, а также структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны почечных клубочков с восстановлением содержа-

ния в ней ГАГ [7]. ГАГ не только создают анионный заряд, но и восстанавливают цитоархитектонику подоцитов, снижают активность протеаз, обладают антикоагулянтной и тромбогенной активностью [4]. Нормализация содержания ГАГ возможна благодаря гепариноидам – препаратам, способным восстанавливать структуру и функцию сосудистого эндотелия и субэндотелиальных образований, поддерживать отрицательный заряд базальной мембраны, тромборезистентность эндотелия и в умеренной степени активировать фибринолиз. Благодаря этим свойствам возрастает антитромботический потенциал сосудистой стенки, повышается ее резистентность к различным повреждающим действиям – от нитрозирующего стресса до гиперлипидемии и гипергомоцистеинемии [5].

Одним из гепариноидов, восстанавливающих зарядоселективность базальной мембраны, является сулодексид (препарат Вессел Дуэ Ф, «Альфа Вассерманн», Италия). Действующее вещество препарата представляет собой смесь отрицательно заряженных гликозаминогликанов – 80% гепариноида (быстро движущаяся фракция) и 20% дерматан сульфата – и обладает широким спектром биологической активности [7].

Препарат неоднократно изучался в ряде исследований. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Di.N.A.S. (Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide) изучалась эффективность различных доз сулодексида у пациентов с СД 1 и 2 типов, получавших сопутствующую терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Использовались три дозировки сулодексида (50, 100 и 200 мг/день) в течение 4 месяцев с последующим после отмены препарата периодом наблюдения той же длительности. Снижение уровня альбуминурии на фоне применения сулодексида в дозе 200 мг/день у 60% больных привело к уменьшению экскреции альбумина

С учетом современных представлений о механизмах развития диабетической нефропатии актуальной и патогенетически обоснованной представляется многокомпонентная терапия, одним из направлений которой является коррекция дисфункции эндотелия, а также структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны почечных клубочков с восстановлением содержания в ней гликозаминогликанов.

с мочой более чем на 50%. Это позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование ДН.

В исследовании 2005 г. было установлено, что эффект от терапии сулодексидом сохранялся в течение двух и более месяцев после отмены препарата [4].

Сулодексид удобен в применении: наличие пероральных форм и длительный эффект препарата дают возможность назначать его в виде двух курсов терапии в год. Результаты исследования И.В. Семеновской и соавт. (2010) показали: сулодексид не влияет на свертывающую систему крови, что не требует ее контроля во время лечения. В данном исследовании также было показано антитромботическое и профибринолитическое действие препарата. Снижение уровня фибриногена обеспечивает дополнительный благоприятный гемодинамический эффект, улучшая реологические свойства крови [7].

Благодаря различным механизмам действия сулодексида антикоагуляционного и неантикоагуляционного характера, препарат может успешно применяться при длительных курсах лечения больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.



Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я подгруппа (контроль), n = 40	Пациенты с СД 1 типа		
		2-я подгруппа (нормоальбуминурия), n = 40	3-я подгруппа (микроальбуминурия), n = 40	4-я подгруппа (макроальбуминурия), n = 40
Пол, муж./жен.	8/32	10/30	14/26	11/29
Возраст, лет	28,2 ± 0,45	26,1 ± 0,51	28,0 ± 0,48	28,8 ± 0,44
Стаж СД, лет	–	4,7 ± 0,41	5,3 ± 0,36	5,8 ± 0,35
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	–	12,3 ± 0,11	34,1 ± 3,47	228,9 ± 3,07

n – число пациентов в подгруппе, СД – сахарный диабет.

Проведено большое количество двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности сулодексида у больных с диабетической нефропатией [8]. Целью исследований являлась проверка гипотезы о снижении частоты сосудистых осложнений у больных, получавших сулодексид, по сравнению с плацебо. Препарат применяли парентерально (в виде внутримышечных инъекций) в течение 20 дней, затем перорально – 70 дней. Эффективность применения сулодексида подтверждена результатами всех проведенных исследований, причем различия были статистически достоверными. Основным критерием оценки

являлась динамика такого показателя, как расстояние безболевого ходьбы, и клинических симптомов. Терапия сулодексидом способствовала снижению интенсивности ночных болей, судорог, парестезий (жжение, чувство холода) в нижних конечностях [8]. Благодаря особенностям механизма действия сулодексид нашел применение в офтальмологии. Ряд авторов проводили исследования эффективности сулодексида на различных стадиях диабетической ретинопатии (ДР) [9–12]. Доказано, что его назначение позволяет уменьшить микрососудистые нарушения у больных с изменениями глазного дна. У пациентов

с непролиферативной и препролиферативной ДР сулодексид в сочетании с лазерной коагуляцией оказывает стойкий положительный эффект.

Терапевтическая эффективность сулодексида обусловила возможность его включения в лечение ДН на стадии МАУ в сочетании с антигипергликемической терапией и применением ИАПФ [13]. Если антикоагулянтное, антитромботическое, фибринолитическое и ангиопротективное действие препарата имеет солидную доказательную базу, то антиоксидантный эффект сулодексида изучен недостаточно. С целью изучения антиоксидантных свойств сулодексида

Таблица 2. Состояние процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, содержание основных фракций фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных СД 1 типа с нормоальбуминурией (НАУ), M ± t

Показатели	Больные СД 1 типа с НАУ			
	Терапия без сулодексида, n = 20		Терапия с сулодексидом, n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/л	26,84 ± 1,10	24,30 ± 1,03	26,92 ± 1,05	19,71 ± 1,01*
ШО, усл. ед. фл.	11,35 ± 0,18	9,72 ± 0,11*	11,46 ± 0,18	8,04 ± 0,16*
СОД, усл. ед. торм./мг белка	3,27 ± 0,12	2,82 ± 0,10*	3,25 ± 0,10	2,64 ± 0,12*
ЛФХ, ммоль/л	0,012 ± 0,001	0,011 ± 0,002	0,013 ± 0,001	0,009 ± 0,001*
ФХ, ммоль/л	0,055 ± 0,001	0,056 ± 0,001	0,055 ± 0,001	0,059 ± 0,001*
ФЭА, ммоль/л	0,034 ± 0,001	0,035 ± 0,003	0,034 ± 0,001	0,039 ± 0,002*

\* Достоверно в сравнении с показателями до лечения (p < 0,05).

n – число пациентов, ПОЛ – перекисное окисление липидов, НАУ – нормоальбуминурия, ДК – диеновые конъюгаты, СОД – супероксиддисмутаза, ШО – шиффовы основания, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин.



Таблица 3. Состояние процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, содержание основных фракций фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных СД 1 типа с микроальбуминурией (МАУ),  $M \pm t$

Показатели	Больные СД 1 типа с МАУ			
	Терапия без сулодексида, n = 20		Терапия с сулодексидом, n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/л	30,45 ± 0,98	25,17 ± 1,03	31,30 ± 0,96	23,17 ± 1,02*
ШО, усл. ед. фл.	10,24 ± 0,17	10,17 ± 0,14	10,29 ± 0,20	9,66 ± 0,18*
СОД, усл. ед. торм./мг белка	2,94 ± 0,15	2,45 ± 0,12*	2,95 ± 0,12	2,26 ± 0,14*
ЛФХ, ммоль/л	0,017 ± 0,001	0,014 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,010 ± 0,001*
ФХ, ммоль/л	0,049 ± 0,001	0,050 ± 0,001	0,048 ± 0,001	0,052 ± 0,001*
ФЭА, ммоль/л	0,028 ± 0,001	0,030 ± 0,003	0,029 ± 0,001	0,034 ± 0,002*

\* Достоверно в сравнении с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ).

n – число пациентов, ПОЛ – перекисное окисление липидов, МАУ – микроальбуминурия, ДК – диеновые конъюгаты, СОД – супероксиддисмутаза, ШО – шиффовы основания, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин.

и его влияния на структурную активность тромбоцитов у пациентов с СД 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии авторами проведено обследование 120 больных с субкомпенсированным СД с различными стадиями ДН (основная группа) и 40 человек без нарушений углеводного обмена (группа сравнения). В основной группе были выделены следующие подгруппы (по 40 пациентов в каждой): 1-я – контрольная подгруппа, 2-я – больные СД 1 типа с нормоальбуминурией, 3-я – больные с микроальбуминурией, 4-я – с макроальбуминурией (табл. 1). Во 2, 3 и 4-й подгруппах 50% пациентов получали лечение без сулодексида.

Средний уровень HbA1c у больных СД составил  $7,26 \pm 0,06\%$ . Все пациенты получали человеческие инсулины или их аналоги фирм «НовоНордиск» и «Эли Лилли» (средняя суточная доза –  $38 \pm 0,9$  ЕД) и препараты ИАПФ. Лечение проводилось амбулаторно, препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид) назначался по 1 капсуле, содержащей 250 липасемических единиц (ЛЕ) сулодексида, 2 раза в день между приемами пищи в течение 45 дней.

Больным проводилось клиническое и биохимическое обследова-

ние, включающее определение уровня HbA1c методом боратного аффинного анализа при помощи анализатора Nycocard Reader II, тест на микроальбуминурию с применением тест-полосок для мочи Micral-Test («Берингер Маннхайм», Германия). Выделение тромбоцитов проводилось по методу К.В. Чурина и соавт. (1991). Диеновые конъюгаты (ДК) определяли по методу И.Д. Стальной (1977), шиффовы основания (ШО) – по методу Ф.З. Меерсона и соавт. (1979), уровень супероксиддисмутазы (СОД) – по методу В.Н. Чумакова и Л.Ф. Осинской (1977). Определение содержания фосфолипидов в мембранах тромбоцитов проводили методом тонкослойной хроматографии (А.Э. Шталь (1965); В.И. Крылов (1975); В.И. Колб и соавт. (1982)). Результаты были обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SPSS. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера – Стьюдента; достоверными считались различия при значениях  $p < 0,05$ .

У больных СД 1 типа с нормоальбуминурией наблюдался высокий уровень ДК по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена ( $26,87 \pm 0,68$  и  $18,78 \pm 0,64$

соответственно;  $p < 0,05$ ). Аналогичная картина имела место при сравнении уровня ШО ( $11,38 \pm 0,15$  и  $7,48 \pm 0,14$  соответственно;  $p < 0,05$ ). С развитием ДН наблюдается прогрессивное накопление ДК, максимально в стадии макроальбуминурии, наряду со снижением ШО, расцениваемое как снижение резистентности мембран к окислительному стрессу (табл. 2–4).

Результаты исследования показали, что терапия с применением сулодексида у больных СД 1 типа с нормоальбуминурией приводит к значительному снижению содержания первичных (ДК) и конечных (ШО)

NB

Одним из гепариноидов, восстанавливающих зарядоселективность базальной мембраны, является сулодексид (препарат Вессел Дуэ Ф, «Альфа Вассерманн», Италия). Действующее вещество препарата представляет собой смесь отрицательно заряженных гликозаминогликанов – 80% гепариноида (быстродействующая фракция) и 20% дерматан сульфата – и обладает широким спектром биологической активности.



Таблица 4. Состояние процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, содержание основных фракций фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных СД 1 типа с макроальбуминурией,  $M \pm t$

Показатели	Больные СД 1 типа с макроальбуминурией			
	Терапия без сулодексида, n = 20		Терапия с сулодексидом, n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/л	35,05 ± 1,02	32,11 ± 1,04*	35,03 ± 1,10	30,13 ± 1,02*
ШО, усл. ед. фл.	9,54 ± 0,33	9,12 ± 0,30	9,67 ± 0,29	8,96 ± 0,41
СОД, усл. ед. торм./ мг белка	2,24 ± 0,11	2,45 ± 0,14	2,20 ± 0,12	2,47 ± 0,11
ЛФХ, ммоль/л	0,022 ± 0,001	0,021 ± 0,002	0,023 ± 0,001	0,020 ± 0,001
ФХ, ммоль/л	0,040 ± 0,001	0,042 ± 0,001	0,042 ± 0,001	0,048 ± 0,001*
ФЭА, ммоль/л	0,024 ± 0,001	0,033 ± 0,003*	0,024 ± 0,001	0,034 ± 0,003*

\* Достоверно в сравнении с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ).

n – число пациентов, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ДК – диеновые конъюгаты, СОД – супероксиддисмутаза, ШО – шиффовы основания, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин.

Результаты исследования показали высокую эффективность сулодексида (Вессел Дуэ Ф) у больных СД 1 типа с нормо- и микроальбуминурией, свидетельствующую о том, что препарат обладает антиоксидантным действием на начальных стадиях диабетической нефропатии.

продуктов ПОЛ в мембранах тромбоцитов. В подгруппе больных СД 1 типа с НАУ, получавших терапию без сулодексида, не выявлено значимой динамики содержания ДК. На фоне терапии сулодексидом статистически достоверно снижается активность СОД (до  $2,64 \pm 0,12$  усл. ед. торм./мг белка по сравнению с  $2,82 \pm 0,10$  усл. ед. торм./мг белка при терапии без сулодексида), что, вероятно, отражает снижение потребности мембран в антирадикальной защите вследствие уменьшения содержания липоперекисей. Однако активность СОД не достигает показателей группы сравнения (здоровых лиц). В мембранах тромбоцитов у больных СД 1 типа с нормоальбумину-

рией, принимавших сулодексид, достоверно снижается содержание ЛФХ и повышается содержание ФХ ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Таким образом, терапия с применением сулодексида приводит к значимому улучшению липидной структуры мембран тромбоцитов в виде повышения уровня легкоокисляемых фракций фосфолипидов и снижения содержания их трудноокисляемых фракций.

Изменения при назначении сулодексида в подгруппе пациентов СД 1 типа с микроальбуминурией носят тот же характер, что и в подгруппе с нормоальбуминурией: достоверно снижается активность СОД, происходит увеличение ФХ, ФЭА. На фоне применения сулодексида отмечен положительный эффект в отношении структурно-функциональной организации клеточных мембран тромбоцитов. Особенно отчетливо это действие препарата наблюдается в 3-й подгруппе больных (табл. 3).

У больных СД 1 типа при появлении протеинурии на фоне применения сулодексида незначительно снижалось содержание ДК, а уровень ШО оставался практически без изменений. Авторы получили недостоверное повышение активности СОД. Снижение агрессивной фракции ЛФХ было недостоверным, в то время как уровень

фосфотидилхолинов повышался достоверно ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таким образом, препарат сулодексид оказывает ингибирующее воздействие на начальные этапы ПОЛ при одновременном накоплении конечных продуктов. Ограничение процессов ПОЛ при использовании сулодексида сопровождается повышением активности СОД. Препарат оказывает положительное влияние на структурно-функциональную организацию мембран тромбоцитов в виде повышения уровней ФХ и ФЭА и снижения количества ЛФХ.

Результаты исследования показали высокую эффективность сулодексида у больных СД 1 типа с нормо- и микроальбуминурией, свидетельствующую о том, что препарат обладает антиоксидантным действием на начальных стадиях ДН. У больных с макроальбуминурией эффект применения сулодексида был менее выраженным, что, предположительно, требует более длительного приема препарата или предшествующего применения его парентеральных форм. Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) является препаратом выбора в патогенетической терапии ДН на стадии МАУ, поскольку влияет на несколько звеньев патогенеза этого диабетического осложнения. 🌐