

Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа

Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В., Князева А.П., Чиркова Л.Д., Шестакова М.В., Дедов И.И.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Оценить клиническую эффективность препарата из группы гликозаминогликанов — сулодексида в терапии больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с диабетической нефропатией (ДН) на стадии микроальбуминурии (МАУ).

Материалы и методы. Обследовано 30 больных СД2 с МАУ. 15 из них получали сулодексид в течение 6 месяцев в дозе 200 мг в сутки. Исследовали исходно, через 3 и 6 месяцев: уровни HbA_{1c} , биохимические показатели, высокочувствительного СРБ, МАУ в утренней порции мочи, растворимых форм межклеточных молекул адгезии-1 и сосудистых молекул адгезии-1, факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови (ПТИ, фибриноген, тромбиновое время, уровень факторов свертывания VII, VIII, X факторы, фактор Виллебранда) ингибитора тканевого активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена.

Результаты. Сулодексид оказал достоверный позитивный эффект на экскрецию альбумина с мочой. Установлено антитромботическое и профибринолитическое действие препарата, улучшение функции эндотелия, что оправдывает применение сулодексида в отношении защиты различных сосудистых регионов.

Заключение. Положительный эффект препарата на снижение экскреции альбумина с мочой, многофакторная направленность сулодексида, удобство применения, низкий риск осложнений, удовлетворительный профиль переносимости и безопасности у пациентов пожилого возраста с СД2 дают основание считать препарат перспективным в лечении больных СД2 с МАУ.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, гепарансульфат, сулодексид

Effect of glycosoaminoglycans on the clinical course of diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus

Semenova I.V., Chugunova L.A., Il'yin A.V., Knyazeva A.P., Chirkova L.D., Shestakova M.V., Dedov I.I.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. To evaluate clinical efficiency of sulodexide (glycosoaminoglycan) for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and diabetic nephropathy (DN) at the stage of microalbuminuria (MAU).

Materials and methods. A total of 30 patients with DM2 and MAU were examined 15 of whom were given sulodexide (200 mg daily) for 6 months. The following parameters were measured before, 3 and 6 months after the onset of therapy: HbA_{1c} level, biochemical characteristics, highly sensitive CRB, MAU in morning urine samples, soluble intercellular and vascular cell adhesion molecules-1, blood coagulation and anticoagulation factors (PTI, fibrinogen, thrombin time, coagulation factors VII, VIII, X, Willebrand factor), tissue plasminogen activator, and its inhibitor.

Results. Sulodexide produced significant positive effect on albumin excretion in urine. It exerted antithrombotic and profibrinolytic action and improved endothelial function. Taken together, these properties of sulodexide give reason to recommend it as a protector of different vascular segments.

Conclusion. Significant positive effect of sulodexide on albumin excretion in urine coupled to its multifactor activity, convenience of therapeutic application, low risk of complications, good tolerability, and safety in aged patients with DM2 permit to consider it as a promising tool for the treatment of DM2 with MAU.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, microalbuminuria, heparin sulfate, sulodexide

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), приводящим к формированию терминальной почечной недостаточности у 30% больных СД 2 типа (СД2). На данном этапе развития медицины надежным и ранним, доклиническим критерием повреждения клубочкового аппарата почки при СД 1 типа (СД1) является микроальбуминурия (МАУ) — высокоселективная экскреция белка с мочой, при которой в моче выявляется только низкомолекулярный белок — альбумин — в количестве от 30 до 299 мг/сут [1]. При СД2 МАУ является не только предиктором ДН у больных СД, но и связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2], ассоциирована с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью [3, 4, 5]. Факторами риска развития МАУ у больных СД2 являются: повышение $HbA_{1c} > 6,5\%$ и уровня триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, артериальная гипертензия $> 130/80$ мм рт.ст., длительность диабета > 5 лет [6], а при идеальном гликемическом контроле ($HbA_{1c} < 6,5\%$) обсуждается негативная роль амплитуды колебаний гликемии (при измерении системой постоянного монито-

рирования глюкозы — Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)) [7]. Предполагают, что МАУ является также маркером эндотелиальной дисфункции [8].

В 1989 г. сформулирована гипотеза общего патологического процесса, лежащего в основе генерализованной эндотелиальной дисфункции и МАУ [9]. Гипотеза, предложенная Deckert T. и соавт., получила название гипотезы Стено по названию госпиталя в Дании, где работали ученые. Согласно гипотезе Стено, основной причиной, ведущей к развитию как МАУ, так и ДН, является генетический дефект в структуре базальной мембраны клубочков (БМК) в условиях СД.

БМК является общей для эндотелия кровеносных капилляров клубочка и подоцитов. В электронном микроскопе БМК выглядит трехслойной: центральный плотный темный слой (lamina densa) окружен менее плотными светлыми слоями с наружной (laminae rara externa) и внутренней (laminae rara interna) стороны. Структурная основа lamina densa представлена коллагеном IV типа, который обеспечивает размероселективность БМК, формируя прочную решетку, играющую роль механического сита.

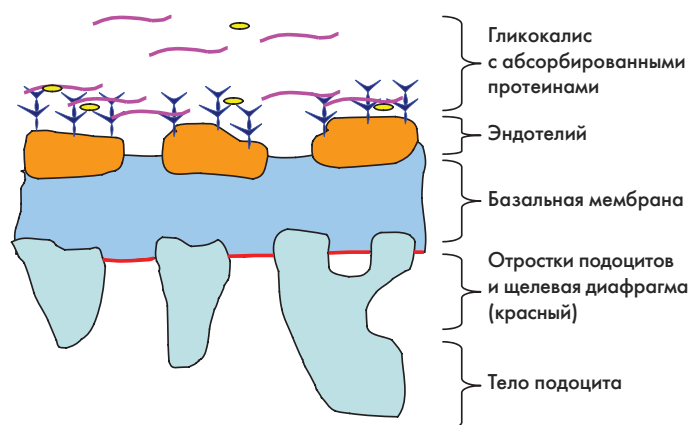


Рис. 1. Структура гломерулярного фильтрационного барьера

В свою очередь *laminae rara externa* и *laminae rara interna* обогащены сульфатированными протеогликанами. Протеогликаны представлены широким классом белково-углеводных соединений, в которых многочисленные углеводные цепи — гликозаминогликаны — ковалентно связаны с белком. Гликозаминогликаны в составе протеогликанов поддерживают высокую гидрофильность мембраны и формируют ее отрицательный заряд. Данный заряд способствует отталкиванию низкомолекулярных веществ, в частности альбуминов, и обеспечивает зарядоселективность БМК. Основным гликозаминогликаном в составе протеогликанов БМК является гепарансульфат (ГС). Гипотеза Стено предполагает, что при гипергликемии снижается активность ферментов, так называемых N-деацетилаз, отвечающих за сульфатирование ГС. Неполноценно сульфатированные цепочки ГС, встраиваясь в БМК, не обеспечивают достаточного отрицательного заряда, что приводит к потере зарядоселективных свойств клубочкового фильтра и проникновению альбумина через БМК. В свою очередь неполноценно сульфатированные цепочки ГС на эндотелии других сосудов также приводят к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции. Новейшие исследования широко поддерживают гипотезу Стено с акцентом на поврежде-

ние не только БМК, но и гломерулярного эндотелия [10, 11], на поверхности которого также присутствуют ГС в составе гликокаликса. Таким образом, классическое представление о гломерулярном фильтрационном барьере как трехслойной структуре (эндотелий, БМК и подоциты) претерпело изменения [12]. В настоящее время показано, что три классических слоя дополняет эндотелиальный поверхностный слой (endothelial surface layer) — слой гликокаликса и белков плазмы [13, 14] (рис. 1).

Гликокаликс покрывает люминальную поверхность клубочковых эндотелиоцитов и фенестр, а также капилляров других сосудистых регионов и является гидратированной структурой толщиной 200–400 нм, состоящей из ассоциированных с мембраной эндотелиоцитов протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов. Большая часть (50–90%) гликозаминогликанов в составе протеогликанов гликокаликса, также как и в БМК, представлена ГС. Многие исследователи сходятся во мнении, что повреждение гломерулярного эндотелия с покрывающим его гликокаликсом является первым звеном в ряду патологических процессов, приводящих к МАУ и протеинурии [16].

С позиций современных представлений о механизмах развития ДН актуальной и патогенетически обоснованной является мультикомпонентная терапия, одним из направлений которой является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны клубочков почек с восстановлением содержания в ней ГС.

Препарат сулодексид («Vessel Due F», Alfa Wasserman, Italy) представляет собой смесь отрицательно заряженных гликозаминогликанов (80% — быстроподвижной электрофоретической фракции гепарина и 20% — дерматана сульфат) и обладает широким спектром биологической активности с восстановлением содержания ГС в почках. В большинстве исследований активности гликозаминогликанов у человека использовался данный препарат, что связано с наличием пероральной формы, удобной для длительного применения.

Целью нашей работы была оценка клинической эффективности препарата из группы гликозаминогликанов сулодексида в терапии больных СД2 с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии.

Таблица 1

Общая характеристика больных в начале исследования

Параметры	Группа лечения n=15	Группа сравнения n=15	p
Возраст, лет	56[54;63]	60[54;65]	0,512
Пол, м/ж	5/10	5/10	1
ИМТ, кг/м ²	31[28;33]	31,5[30;34]	0,744
Длительность СД2, лет	10[2;12]	9[6;15]	0,367
АГ, п/%	13/86,6	12/80,0	1,0
Длительность АГ, лет	11,47±10,9	10,8±6,58	0,074
САД, мм рт.ст., среднее	141±8,4	142±7,1	0,892
ДАД, мм рт.ст., среднее	78±8,4	77,9±10	0,821
НbA _{1c} , %	7,9[7,1;9,1]	8[7,4;8,4]	0,870
МАУ, мг/л	63,6[33,5;121,4]	61,0[38,0;99,7]	1,0
Прием ИАПФ/АРА, п/%	15/100	14/93,3	1
Прием β-блокаторов, п/%	4/26,7	5/33,3	1
Прием блокаторов кальциевых каналов, п/%	3/20,0	2/13,3	1,0
Инсулинотерапия, п/%	3/20	4/26,7	1,0
Прием бигуанидов, п/%	9/60	9/60	1,0
Прием препаратов сульфонилмочевины, п/%	8/53,3	7/46,7	1,0
Прием статинов, п/%	3/20	4/26,7	1,0
ДР, п/%	7/46,7	8/53,5	0,804

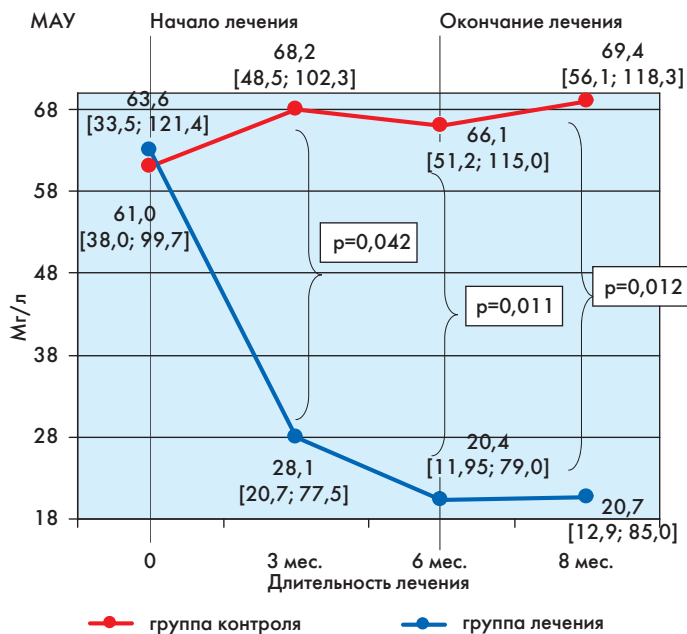


Рис. 2. Динамика МАУ у больных группы лечения и контроля

Материалы и методы

Обследовано 30 человек с СД2 (средний возраст — 58,7±6,1 лет, длительность СД2 — 9,5±6,0 лет) с МАУ. Уровень АД у всех больных на фоне проводимой антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) был <150/90 мм рт.ст.

Лабораторное обследование включало определение:

- 1) HbA_{1c} (иммунотурбидиметрический метод, аппарат «Hitachi» «Boehringer Mannheim», Германия);
- 2) биохимических показателей (энзиматический метод);
- 3) высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) (твердофазный иммуноферментный метод);
- 4) МАУ в утренней порции мочи (иммунотурбидиметрический метод), автоматический биохимический анализатор «Hitachi», «Boehringer Mannheim», Германия;

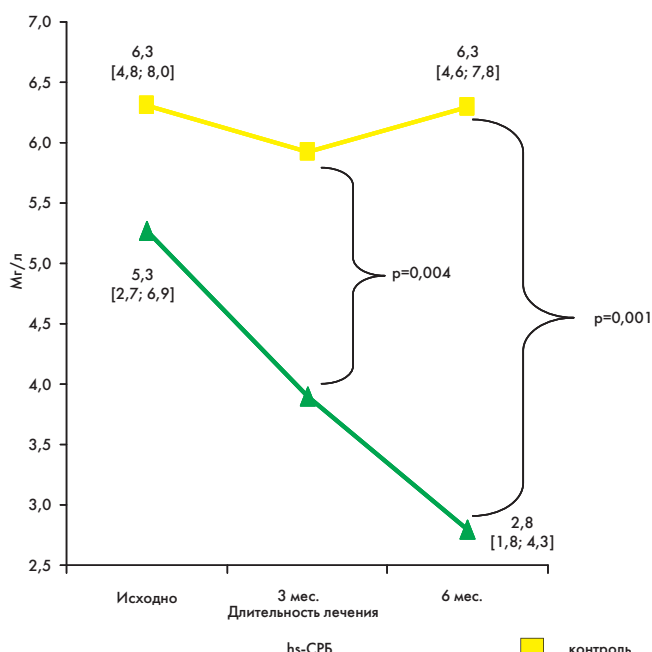


Рис. 3. Динамика показателей фибриногена и hs-СРБ у больных группы лечения и группы контроля

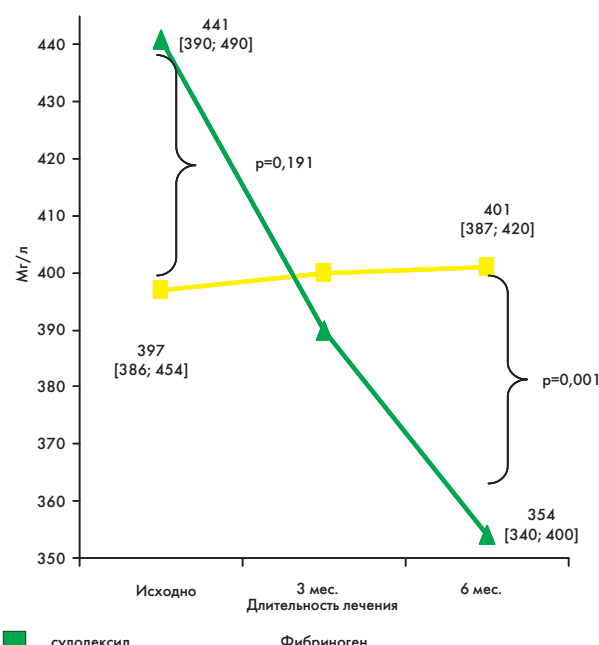
5) показателей дисфункции эндотелия: растворимые формы межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1) и сосудистых молекул адгезии-1 (VCAM-1) (метод ELISA);

6) факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови (ПТИ, фибриноген, тромбиновое время, уровень факторов свертывания VII, VIII, X факторы, фактор Виллебранда) иммунотурбидиметрическим методом, анализатор гемостаза STA Compact (Diagnostica STAGO, Франция); ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1); тканевого активатора плазминогена (ТАП) (метод иммуноферментного анализа, наборы PAI-1 Antigen Elisa и tPA Antigen (Technoclone)) с измерением оптической плотности на спектрофотометре Victor2 (Perkin Elmer, Финляндия).

Забор крови на все исследования проводился в утреннее время из кубитальной вены строго натощак. За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись. Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате MEDITECH ABPM 04 (Венгрия), оценка состояния сонных артерий и измерение толщины интима-медиа (ТИМ) — на аппарате «Sonos-5500» («Hewlett-Packard», США). Комплекс офтальмологических исследований включал визометрию, рефрактометрию, офтальмоскопию с широким зрачком, биомикроскопию, тонометрию).

Статистический анализ

Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с применением теста Колмогорова-Смирнова и графическим методом. Распределение количественных данных представлялось следующими параметрами: среднее арифметическое (M)±стандартное отклонение (SD), медиана и [25 и 75 процентиля]. Сравнение количественных переменных проводилось с помощью критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, категориальные данные анализировались с использованием точного критерия Фишера или критерия X-квадрат. При сравнении эффективности лечения применялись многомерный многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы (процедура GLM — общая линейная модель). Устанавливался пороговый уровень α -ошибки — 0,05. Анализ данных проводили с использованием программного пакета SPSS 13.0.



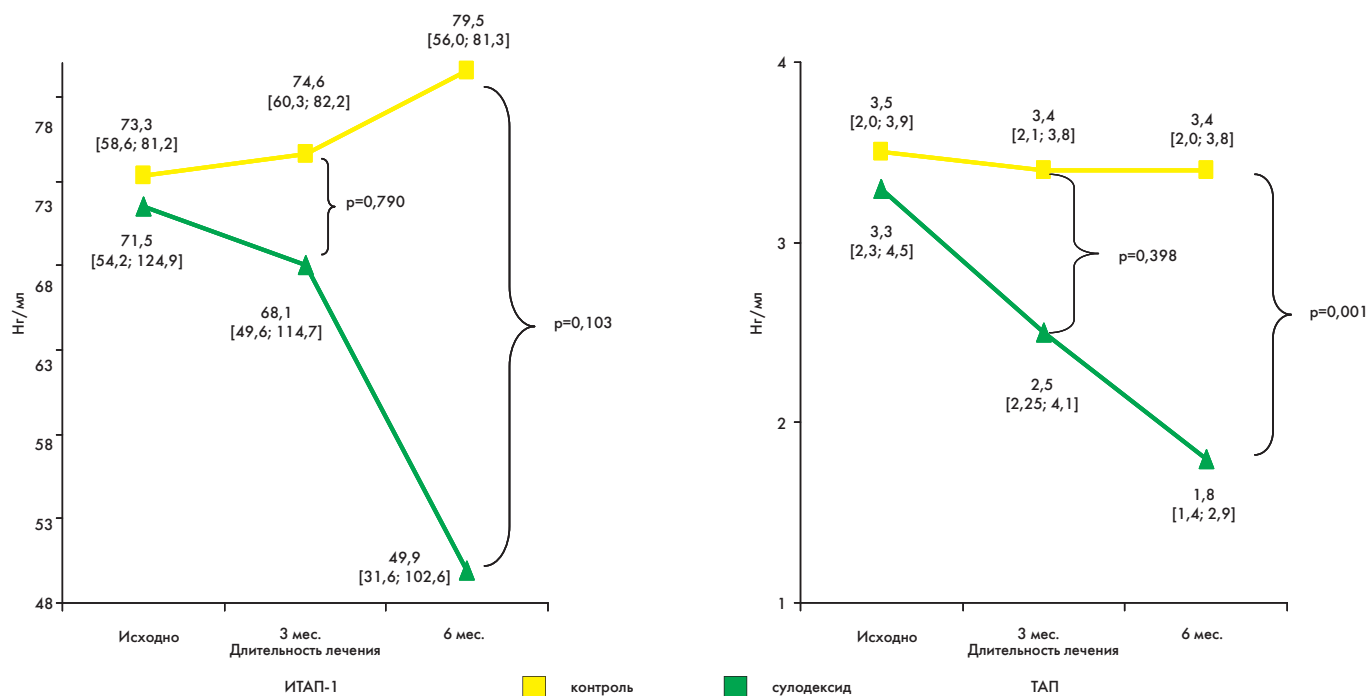


Рис. 4. Динамика показателей ИТАП-1 и ТАП у больных группы лечения и группы контроля

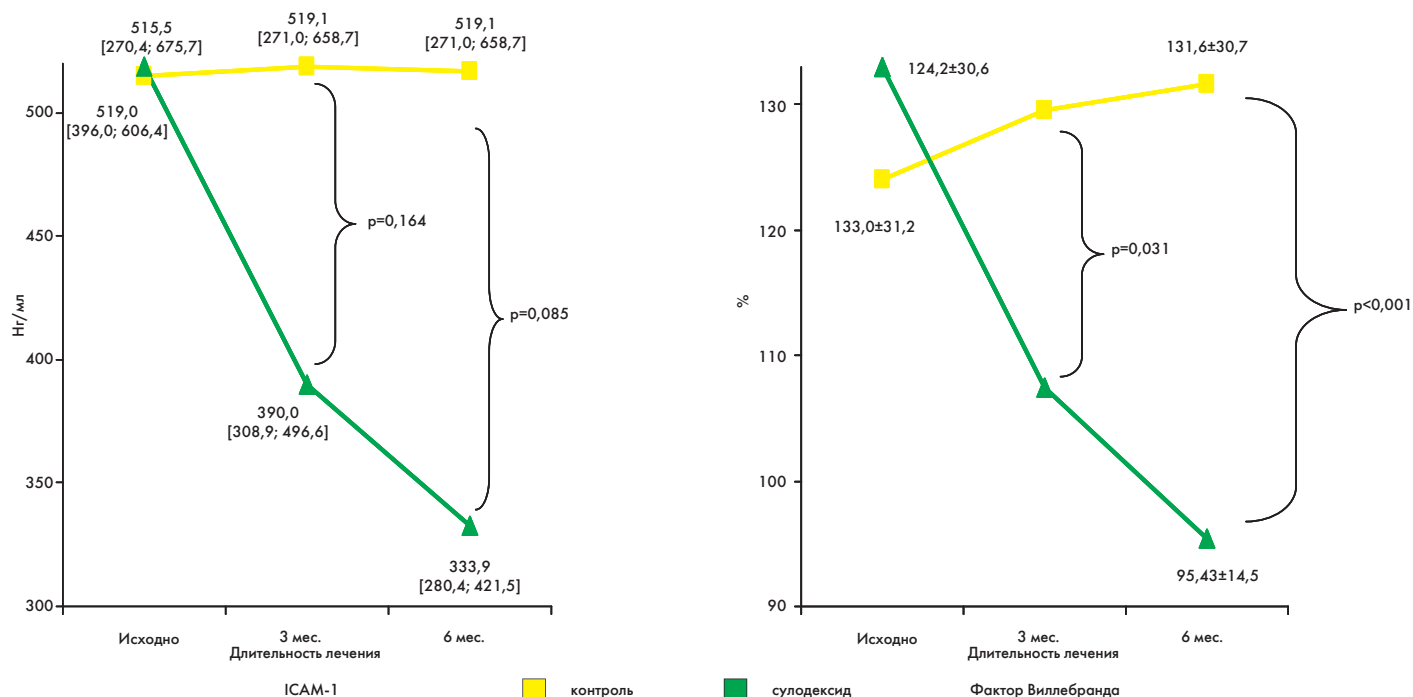


Рис. 5. Динамика уровней ICAM-1 и фактора Виллебранда у больных группы лечения и группы контроля

Дизайн исследования

Больные были разделены по возрасту и уровню МАУ на 2 группы по 15 человек методом подбора пар. Группы сопоставимы по полу, степени компенсации углеводного обмена. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в таблице 1.

Микрососудистые изменения глазного дна у половины больных обеих групп были представлены непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией (ДР) по классификации ВОЗ (1999).

После проведения предварительного обследования группа лечения получала сулодексид в дозе 200 мг/сут в 2 приема

по 100 мг per os. Выбор дозы основан на данных проспективного рандомизированного исследования Di.N.A.S. (Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide) [17], доказавшего, что противоальбинурический эффект сулодексида дозозависим до 200 мг/сут. Длительность лечения составила 6 месяцев с промежуточным исследованием через 3 месяца приема препарата.

Результаты исследования

В группе лечения, начиная с третьего месяца, отмечался статистически значимый гипоальбинурический эффект (рис. 2),

который достигался без изменения уровней креатинина и калия плазмы. Полученный эффект не был связан с улучшением углеводного обмена, так как уровень гликированного гемоглобина в течение 6 месяцев достоверно не отличался от исходного уровня. Сравнение групп показало, что в группе лечения уменьшение МАУ на 50% от исходного уровня произошло у 6 (40%) пациентов через 6 месяцев, из них у 4 (26%) пациентов достигнута нормоальбуминурия. В группе сравнения уровень экскреции альбумина с мочой остался прежним у 10 пациентов (67%), а у 5 увеличился (33%). Различия между группами по уровню альбуминурии были статистически значимыми как через 3 ($p=0,042$), так и через 6 месяцев лечения ($p=0,011$). Обследование больных через 2 месяца после окончания курса лечения сулодексидом показало, что достигнутый эффект сохранялся и после отмены препарата (рис. 2).

В группе лечения не наблюдалось клинически значимых изменений стандартных показателей коагуляции. Не получено достоверных изменений за период наблюдения в группе лечения по таким показателям, как факторы VII, VIII, X, протеин С и S ($p>0,05$). Снижение фибриногена на фоне лечения сулодексидом происходило параллельно снижению уровня hs-СРБ (рис. 3), уровня ИТАП-1 и ТАП (рис. 4), фактора Виллебранда и ICAM-1 (рис. 5).

В группе лечения имелась отчетливая тенденция (не достигшая уровня статистической значимости) к снижению спонтанной и активированной агрегации тромбоцитов, снижение общего холестерина к 6 месяцу ($p=0,026$), триглицеридов — начиная с 3 месяца ($p=0,002$) и максимально — к 6 месяцу лечения ($p=0,001$). В группе контроля отмечалось увеличение показателей размеров спонтанных агрегатов тромбоцитов к 3 и далее к 6 месяцу, статистически значимое увеличение фактора Виллебранда к 6 месяцу, что может свидетельствовать о нарастающем ухудшении функции эндотелия.

Побочных и нежелательных явлений не было отмечено ни у одного участника исследования. Контрольный осмотр окулиста через 6 месяцев не выявил геморрагических осложнений; состояние глазного дна было стабильным как в группе лечения, так и в группе сравнения.

Обсуждение результатов

В проведенном нами исследовании выявлено положительное влияние препарата сулодексид на снижение экскреции альбумина у больных СД2 с начальными проявлениями ДН. Патогенез ДН до сих пор не до конца ясен, однако роль нарушения синтеза гликозаминогликанов и их функций как одной из составляющих данной патологии доказана многочисленными исследованиями [18, 19, 20]. Влияние применения гликозаминогликанов, и сулодексида в частности, на альбуминурию впервые изучено в экспериментальных исследованиях Gambago и соавт. на модели крыс с индуцированным диабетом. Полученные положительные результаты позволили Solini и соавт. начать изучение влияния препарата на больных СД с МАУ. К настоящему моменту в мире проведено более 12 исследований с использованием гликозаминогликанов для лечения ДН, в которые включены пациенты с СД1 и СД2. Гистологических исследований не проводилось ни в одном исследовании. Результаты исследований показали благоприятный эффект лечения гликозаминогликанами ДН на стадии МАУ и протеинурии. В большинстве этих исследований использовался сулодексид [21].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Di.N.A.S. изучалась эффективность различных доз препарата у пациентов с СД1 и СД2 [17], получавших сопутствующую терапию ИАПФ. Кроме того, использовались три различных дозировки сулодексида (50, 100 и 200 мг/день) в течение 4 месяцев с последующим

четырехмесячным наблюдением после отмены препарата. Снижение уровня альбуминурии при применении сулодексида в дозировке 200 мг/день у 60% привело к уменьшению экскреции альбумина с мочой на $>50\%$.

Наши данные о влиянии препарата на альбуминурию согласуются с данными международных работ по применению сулодексида у больных с ДН на стадии МАУ. В проведенном нами исследовании достигнутый эффект снижения экскреции альбумина с мочой после отмены препарата сохранялся в течение 2 месяцев. Вероятнее всего, сохраняющийся эффект сулодексида после окончания его приема отражает благоприятное влияние препарата на почечное ремоделирование.

Применение препарата не оказало влияния на параметры коагулограммы, что позволяет считать его пероральное применение безопасным и не требующим контроля коагулограммы. Нами получено антитромботическое (уменьшение уровней фактора Виллебранда, молекул межклеточной адгезии ICAM-1, уменьшение агрегации тромбоцитов) и профибринолитическое (снижение уровней фибриногена, снижение ИТАП-1 и нормализация ТАП) действие препарата. Снижение уровня фибриногена обеспечивает дополнительный благоприятный гемодинамический эффект, снижая вязкость крови.

Важнейшим аспектом эндотелиальной дисфункции и патологии является деградация гликокаликса не только почечной ткани, но и всего сосудистого русла. Таким образом, МАУ можно считать маркером повреждения не только БМК почек, но и системного сосудистого повреждения и генерализованной дисфункции эндотелия с повреждением покрывающего эндотелиоциты слоя — гликокаликса. В нашем исследовании на основании снижения уровней МАУ и маркеров эндотелиальной дисфункции косвенно можно судить об уменьшении повреждения эндотелия при лечении сулодексидом.

Проведенное исследование показало, что сулодексид хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов. Положительный эффект препарата на снижение экскреции альбумина с мочой, многофакторная направленность сулодексида, удобство применения, низкий риск осложнений, удовлетворительный профиль переносимости и безопасности у пациентов пожилого возраста с СД2 дают основание считать препарат перспективным в лечении больных СД2 с МАУ. В настоящее время проводятся масштабные международные исследования, которые могут предоставить дополнительные сведения о терапевтическом потенциале гликозаминогликанов при ДН. Результаты таких исследований позволят создать доказательную базу, необходимую для возможного включения гликозаминогликанов в международные стандарты лечения ДН. Но, возможно, уже сегодня следует обратиться к мнению экспертов для создания консенсуса по применению гликозаминогликанов в лечении ДН.

Заключение

1. Сулодексид является препаратом патогенетической терапии ДН на стадии МАУ при СД2, оказывающим достоверный позитивный эффект на экскрецию альбумина с мочой. Терапия сулодексидом является дополнительной к строгому контролю гликемии и лечению ИАПФ/АРА, двум хорошо доказанным методам улучшения течения ДН.

2. Установлено антитромботическое и профибринолитическое действие препарата, улучшение функции эндотелия, что оправдывает применение сулодексида в отношении защиты различных сосудистых регионов.

3. Пероральное применение сулодексида у больных СД2, по данным анализа динамики состояния глазного дна, не увеличивает риск развития геморрагических осложнений при наличии диабетической непролиферативной и препролиферативной ретинопатии.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Публишинг, 2000. – С. 114.
2. Yildirimtürk O., Kiliğedik M., Tuğcu A., Aytakin V., Aytakin S. The relationship of microalbuminuria with left ventricular functions and silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with type 2 diabetes // Arch. Turk. Soc. Cardiol. – 2009. – 37(2). – P. 91–97.
3. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Schroll M., Jensen J.S. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – 19. – P. 1992–1997.
4. Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature // Arch. Intern. Med. – 1997. – 157. – P. 1413–1418.
5. Wei-Wei Zhan, Yu-Hong Chen, Yi-Fei Zhang. Carotid stiffness and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes // Endocrine. – 2009. – 35 – P. 409–413.
6. Aekplakorn W., Srivaniachakorn S., Sangwatanaroj S. Microalbuminuria and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care setting in Thailand // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2009. – 84(1). – P. 92–98.
7. Zhou J., Jia W.P., Ma X.J., Bao Y.Q., Lu W., Li M., Li Q., Hu C., Xiang K.S. Relationship between blood glucose variability and microalbuminuria in type 2 diabetic patients with well-controlled glycosylated hemoglobin // Article in Chinese. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2008. – 18(42). – P. 2977–2981.
8. Stehouwer C.D., Fischer H.R., van Kuik A.W., Polak B.C., Donker A.J. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM // Diabetes. – 1995. – 44. – P. 561–564.
9. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T., Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis // Diabetologia. – 1989. – 32(4). – P. 219–226.
10. Amann K., Wanner C., Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – 17. – P. 2112–2119.
11. Satchell S., Anderson K., Mathieson P. Angiopoietin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – 15. – P. 566–574.
12. Jarad G., Miner J. Update on the glomerular filtration barrier // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – 18(3). – P. 226–232.
13. Pries A., Secomb T., Gaetgens P. The endothelial surface layer // Pflügers Arch. – 2000. – 440. – P. 653–666.
14. Salmon A., Neal C., Harper S. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – 18(3). – P. 197–205.
15. Satchell S., Tooke J. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // Diabetologia. – 2008. – 51(5). – P. 714–772.
16. Max Nieuwdorp, Hans L. Mooij, Kroon J. Endothelial Glycocalyx Damage Coincides With Microalbuminuria in Type 1 Diabetes // Diabetes. – 2006. – 55. – P. 1127–1132.
17. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A., Pont'uch P., Hertlová M., Olsovsky J., Manitus J., Fedele D., Czekalski S., Perusicová J., Skřha J., Taton J., Grzeszczak W., Crepaldi G. 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. – 13. – P. 1615–1625.
18. Singh A., Satchell S.C., Neal C.R., McKenzie E.A., Tooke J.E., Mathieson P.W. Glomerular Endothelial Glycocalyx Constitutes a Barrier to Protein Permeability // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – 18. – P. 2885–2893.
19. Harvey S., Miner J. Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – 17(4). – P. 393–398.
20. Miner J.H. Renal basement membrane components // Kidney. Int. – 1999. – 56. – P. 2016–2024.
21. Abaterusso C., Gambaro G. The role of glycosaminoglycans and sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy // Treat. Endocrinol. – 2006. – 5(4). – P. 211–222.

Семенова Ия Владимировна

к.м.н., врач-эндокринолог, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: iya_semenova@mail.ru

Чугунова Людмила Александровна

к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ильин Александр Викторович

зав. лабораторией клинической биохимии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Князева Анна Петровна

к.б.н., старший научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Чиркова Лидия Дмитриевна

к.м.н., старший научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН и РАМН, директор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва