

# Сулодексид в лечении диабетической нефропатии у подростков

В.А.Петеркова, И.И.Мишина, Л.Н.Щербачева, А.П.Князева

Эндокринологический научный центр  
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Считалось, что диабетическая нефропатия (ДН) у детей встречается редко, но исследования ЭНЦ РАМН и анализ скрининга осложнений СД у детей и подростков московской популяции показали, что частота ДН среди последних составляет около 8%, нарастает с возрастом и длительностью ИЗСД, достигая 78%. Мультифакториальность механизмов развития диабетического поражения почек, а также отсутствие эффективных средств лечения и профилактики ДН диктует необходимость поиска препаратов, способных предотвратить или замедлить развитие ДН. Среди препаратов, появившихся на рынке лекарств в последние годы, привлекает внимание препарат из группы гликозаминогликанов (ГАГ) — сулодексид (коммерческое название Vessel Due F) фирмы Альфа Вассерманн. Это низкомолекулярный гепарин, состоящий из смеси гепариноподобной фракции (80%) и дерматан-сульфата (20%).

Выбор препарата не случаен. Одним из механизмов развития ДН считается нарушение зарядоселективности клубочкового фильтра почек вследствие утраты структурами клубочка ГАГ, в частности, гепарансульфата. Резкое снижение содержания гепарансульфата при ДН приводит к потере отрицательного заряда и повышению проницаемости базальных мембран (БМ) клубочков для отрицательно заряженных компонентов плазмы (белки, липиды) [1, 2]. Вследствие этого белок попадает в мочу (протеинурия), а белковые и липидные субстанции откладываются в мезангиуме клубочков, стимулируя склероз почечной ткани.

В эксперименте показано, что назначение препаратов ГАГ способствует как снижению альбуминурии, так и замедлению склеротических процессов в почечной ткани (утолщение БМ клубочков, пролиферация мезангиальных клеток, избыточное образование внеклеточного матрикса) при развившейся ДН [3, 6]. В ряде клинических исследований последних лет подтверждена высокая эффективность препарата при лечении ДН у взрослых [11-15].

Вышеизложенное явилось основанием для изучения эффективности препаратов, содержащих ГАГ,

при ДН у подростков; в детском отделении ЭНЦ впервые в России в рамках открытого контролируемого исследования применен сулодексид.

## Материалы и методы

Сулодексид использовали при лечении 17 подростков (10 лиц мужского и 7 лиц женского пола) с ИЗСД в возрасте от 13 до 17 лет и давностью заболевания от 6,5 до 16 лет.

Больные разделены на группы, основным критерием при формировании которых служила стадия ДН по классификации Mogensen: у 11 больных диагностирована начинающаяся ДН (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут.) и у 6 выраженная ДН (протеинурия свыше 300 мг/сут.).

Учитывая, что больные имели различную степень компенсации углеводного обмена, мы оценили влияние качества метаболического контроля на эффективность лечения сулодексидом. С этой целью подростки разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня HbA1c: 1-я подгруппа — больные с уровнем HbA1c < 12,5% (9,3 — 12,5%), из них с микроальбуминурией (МАУ) — 7, с протеинурией — 3; 2 подгруппа с уровнем HbA1c < 12,5% (12,6 — 16,4%), с МАУ наблюдалось — 4, с протеинурией — 3 больных.

Согласно протоколу исследований, продолжительность курса лечения сулодексидом составила 4 нед. В течение первых 2 нед. препарат вводили внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 600 ЛПЛ ед. (5 дней в неделю с 2-дневным перерывом), следующие 2 нед. больные получали препарат в капсулированной форме — по 1 капсуле дважды в сутки в дозе 500 ед. Эффект лечения оценивался по динамике альбуминурии. Определение суточной экскреции альбумина с мочой проводилось до лечения, через 1, 2 и 4 нед. после начала лечения и через 4 нед. после отмены препарата. В процессе лечения оценивали также влияние сулодексида на липидный обмен, систему гемостаза и функциональное состояние почек.

Комплекс обследования включал общеклинические методы, определение экскреции альбумина в суточной моче иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе KONE (Финляндия); определение скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина; состояние гемостаза оценивали по показателям тромбоэластограммы, активированного времени рекальцификации (АВР), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (предпринимательской идеи), концентрации фибриногена определялись на коагулометре «Schnitger und Gross» (Германия).

## Результаты и их обсуждение

В результате лечения сулодексидом у 13 из 17 больных отмечен антипротеинурический эффект. У 10 больных с микроальбуминурией уже через неделю отмечалось достоверное снижение экскреции

альбумина (у половины обследуемых до нормоальбуминурии), в дальнейшем антипротеинурический эффект сохранялся, достигая максимума к концу 4-й недели (после окончания приема капсульных форм) и оставался неизменным даже спустя 4 нед. после отмены сулодексида (см. таблицу). При анализе динамики показателей экскреции альбумина в зависимости от степени метаболического контроля прослеживалась похожая закономерность в обеих подгруппах; хотя во 2-й подгруппе, несмотря на динамику экскреции альбумина, достоверного снижения микроальбуминурии не обнаружено (рис. 1).

**Динамика альбуминурии на фоне лечения сулодексидом подростков с различными стадиями ДН при сахарном диабете (M ± m)**

Время исследования	Микроальбуминурия, мг/сут	Протеинурия, мг/сут
Исходные данные	94,1 ± 16,3	428 ± 94
1 нед. от начала лечения	37 ± 7,5*	432 ± 119
2 нед. от начала лечения	50 ± 11,5*	328 ± 149
4 нед. от начала лечения	43 ± 14*	431 ± 160
4 нед. после отмены препарата	38 ± 11*	488 ± 187

\* p < 0,01.

У больных с протеинурией в целом существенной динамики уровня экскреции белка с мочой не отмечено. Снижение протеинурии в 1-й подгруппе наблюдалось не ранее 2-й недели применения сулодексида, а достоверный антипротеинурический эффект отмечался лишь к концу лечения. Через 4 нед. после отмены препарата наблюдалось быстрое нарастание протеинурии. У подростков с неудовлетворительным качеством контроля гликемии эффекта от лечения не выявлено (рис. 2). Установлена коррелятивная зависимость между степенью метаболического контроля (HbA1) и эффективностью лечения ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ).

Снижение альбуминурии было достигнуто без сопутствующего снижения скорости клубочковой фильтрации, ее значения в процессе лечения не изменились в обеих группах больных.

При оценке влияния препарата на липидный обмен достоверного снижения уровней сыровоточного ХС и ТГ не наблюдалось, хотя у больных с протеинурией имелась отчетливая тенденция к снижению содержания общего ХС и ТГ (рис. 3). Отсутствие эффекта лечения отмечалось у больных с высоким уровнем ХС ( $10,1 \pm 1,9$  против  $3,85 \pm 0,65$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ).

Переносимость сулодексида была хорошей, отсутствовали аллергические реакции. После 4 — не-

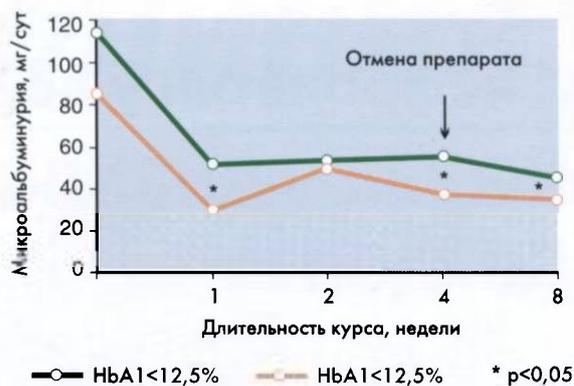


Рис. 1. Динамика микроальбуминурии (МАУ) на фоне лечения сулодексидом в зависимости от степени компенсации.

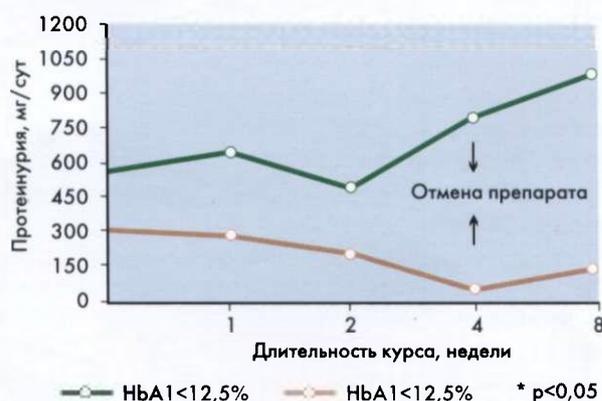


Рис. 2. Динамика протеинурии на фоне лечения сулодексидом в зависимости от степени компенсации.

дельного курса лечения препаратом не отмечено существенного влияния на свертывающую систему, хотя и наблюдалась тенденция к некоторому снижению свертывающей способности крови на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции. Риск геморрагических осложнений при использовании сулодексида по сравнению с гепарином минимален.

Таким образом, назначение сулодексида подросткам с ДН приводит к существенному снижению альбуминурии (77%) с длительным сохранением протекторного эффекта после отмены препарата. Антипротеинурический эффект наступал в более ранние сроки, был более выраженным и стойким у больных с микроальбуминурией.

Механизмы реализации нефропротективного эффекта ГАГ остаются невыясненными. Антипротеинурический эффект, вероятно, обусловлен стимуляцией гепарансульфата и увеличением плотности отрицательных зарядов БМ клубочков [9]. Высказывается предположение в пользу механического ГАГ эндотелиоцитов с включением эндогенных сульфидрильных групп и восстановлением зарядности БМ [10]. Имеются экспериментальные данные в пользу

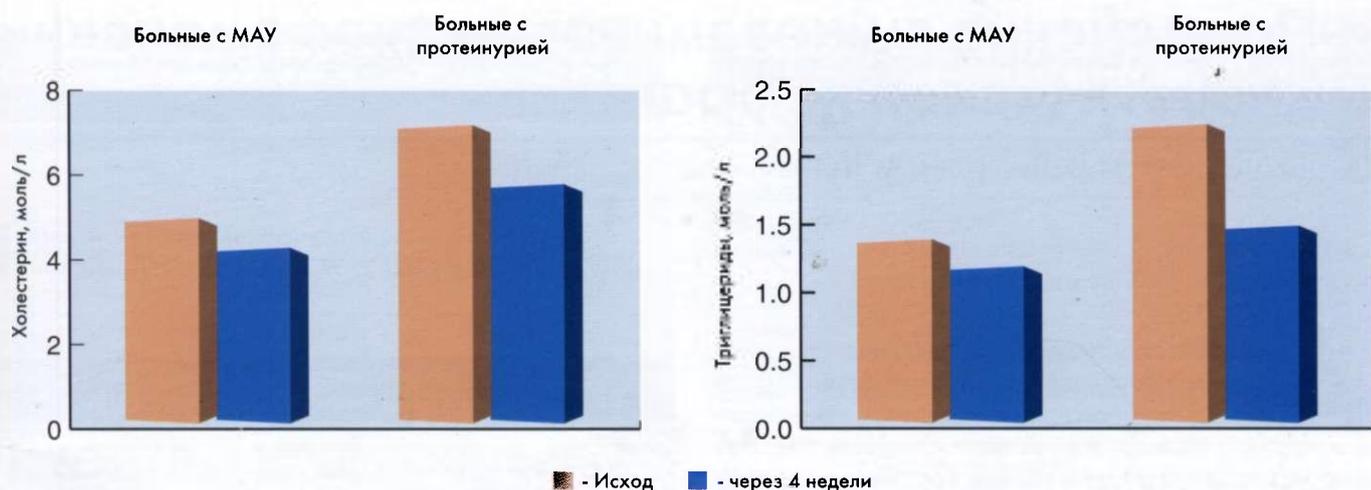


Рис. 3. Динамика некоторых показателей липидного обмена на фоне лечения сулодексидом.

уменьшения под действием сулодексида не только протеинурии, но и выраженности морфологических признаков ДН, что, по мнению G.Gambaro и соавт. [3], является наиболее важным в реализации их нефропротективного эффекта. Уменьшение выраженности морфологического повреждения осуществляется благодаря способности ГАГ снижать активность различных факторов роста, т.к. трансформирующий фактор роста, фактор роста фибробластов, эндотелиальный фактор роста вызывают пролиферацию и гиперпродукцию мезангиального матрикса [5].

Наши данные свидетельствуют о позитивном влиянии сулодексида на некоторые показатели липидного обмена у подростков с ИЗСД. Подобное действие препарата вызывает особый интерес в связи с нефротоксическим действием гиперлипидемии на ткань почек. Высокие концентрации ХС в крови [10] приводят к повреждению эндотелиальных клеток, отложению липидов в мезангиуме и в конечном итоге — к гломерулосклерозу. H.Mulee с соавт. [8] высказали предположение, что гиперхолестеринемия (ГХС) является важным фактором риска, определяющим развитие и прогрессирование ДН. Повреждающее действие дислипидемии, возможно, обусловлено увеличением проницаемости БМ вследствие связывания липидов гликозаминогликанами базальной мембраны и нейтрализации гломерулярного отрицательного заряда [7]. Обнаруженное нами снижение протеинурии, уменьшение ГХС, создающей риск поражения сосудистых структур по типу атеросклеротических, может быть расценено позитивно, так как уменьшает прогрессирование заболевания.

Отсутствие эффекта от лечения сулодексидом у больных с неудовлетворительной компенсацией диабета, особенно при наличии протеинурии и высокого уровня ХС, позволяет отнести этих подростков к группе риска с высокой степенью прогрессирования ДН.

## Выводы

1. Назначение сулодексида в течение 4 нед. при диабетической нефропатии оказывает достоверный антипротеинурический эффект у абсолютного большинства больных; более выраженный положительный эффект наблюдается при начальных стадиях нефропатии.

2. Лечение сулодексидом положительно влияет на липидный обмен у подростков с ДН, что проявляется в снижении уровня холестерина и триглицеридов.

## Литература

1. Deckert T., Kofoed-Enevoldsen A., Norgaard K., Borch-Johnsen. // *Diabetes Care.*-1992.-Vol. 15.-P. 1181-1191.
2. Gambaro G., Baggio B. // *Acta Diabetol.*-1992.-Vol.29.-P.149-155.
3. Gambaro G., Venturini A., Noonan D et.al. // *Kidney Int.*-1994.-Vol. 46.-P. 797-806.
4. Gambaro G., Skrha J., Ceriello A. // *Diabetologia.*- 1998.-Vol. 41.-P.975-979/
5. Floege J., Eng.E., Young B. // *Kidney Int.*-1993.-Vol.34.-P.638-641.
6. Marschall S., Yansen K., Osterby R., Frystyk J., // *Am. J. Physiol* 271.1996.-Vol. 34.-P.326-332.
7. Moorhead J., Wheeler D., Fernand R. // *Kidney Int.*-1989.-Vol.35.-P.433A.
8. Mulec H., Johnson S., Bgorck S. // *Lancet.*-1990.- Vol. 335.- P. 1537-1538
9. Nerlich A., Schleicher E. // *Amer.J.Pathol.*- 1991.- Vol. 139.- P. 889-899
10. Olson J. // *Kidney Int.*- 1984.- Vol. 25.- P. 376-382.
11. Oshava H., Yamabe H., Ozawa K. // *Nephron.*- 1988.- Vol. 50.- P. 66-75
12. Skrha J., Perusicova J., Pontuch P., Oksa A. // *Diabetes Res.Clin.Pract.*- 1997.- Vol. 38.- P. 25-31
13. Solini A., Carraro A., Barzon I., Crepaldi G. // *Nutr. Metab.*- 1994.- Vol. 7.- P. 304-307
14. Tamsa J., Woude van der F. // *Nephrol. Dial. Transpl.*- 1996.- Vol. 11. P. 182-185
15. Шестакова М.В., Дедов И.И., Воронцов А.В. // *Проблемы эндокринологии.* - 1996. - Т.42. - № 5. - С. 14-18