

© В.А. Добронравов, 2002
УДК 616.633.45+616.379-008.64:616.61

В.А. Добронравов

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

V.A. Dobronravov

GLYCOSAMINOGLYCANS AND DIABETIC NEPHROPATHY

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, патогенез, лечение.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, pathogenesis, treatment.

Вопрос

Спрашивает врач-терапевт главного госпиталя тихоокеанского флота, г.Владивосток, Н.П.Сидоренко:

– Каково значение гликозаминогликанов в развитии диабетической нефропатии и место коммерческих препаратов гликозаминогликанов в лечении этого осложнения сахарного диабета?

Ответ

Отвечает заместитель директора по научной работе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук **В.А. Добронравов**.

Гликозаминогликаны (ГАГ) – это гетерогенная группа полисахаридов с различной степенью сульфатирования, молекулярной массой и биологической активностью. Основными классами ГАГ являются: гепарины, гепараны, хондроитины, кератаны, дерматан. Основные функции заключаются в регуляции гемостаза, защите сосудистой стенки от повреждающих воздействий и регуляции ее проницаемости. Не без оснований предполагают, что ГАГ, и в частности гепарансульфат протеогликан (ГСПГ), являются важными детерминантами проницаемости гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). При развитии диабетической нефропатии (ДН), помимо других изменений, отмечают резкое снижение содержания ГАГ в структуре ГБМ, а, следовательно, и повышение проницаемости ГБМ. В основе этих процессов лежит недостаточное сульфатирование боковых цепей ГАГ гепарансульфатпротеогликанов (ГСПГ) за счет снижения активности сульфотрансфераз (возможно, генетически детермини-

рованного) в условиях гипергликемии. Недостаточное сульфатирование, подтвержденное уменьшением включения в клубочек сульфата с радиоактивной меткой, приводит к потере структурных свойств базальных мембран сосудов, уменьшению отрицательного заряда ГБМ. Данные изменения являются одним из механизмов, приводящих к развитию и прогрессированию альбуминурии и протеинурии по мере эволюции ДН.

Наиболее известные в фармакологическом отношении представители ГАГ – гепарины. Доминирующим фармакологическим эффектом гепаринов является их антикоагуляционное действие. Однако экспериментальные данные показали, что ренопротективный эффект гепарина и ГАГ связан с рядом иных механизмов, среди которых: снижение активности протеаз, регуляция пролиферативной активности мезангиальных клеток, контроль синтеза внеклеточного матрикса (ВКМ), восстановление отрицательного заряда ГБМ и уменьшение ее проницаемости. Кроме того, есть сведения о том, что обсуждаемые препараты прямо участвуют в ингибировании повышенного синтеза трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) – важного фактора в патогенезе ДН, который опосредует процессы гломерулосклероза [5].

Экспериментальные данные о ренопротективном эффекте ГАГ подтверждает и целый ряд клинических исследований, проведенных на группах больных с ДН. В рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях у больных СД 1 типа продемонстрирован эффект в отношении снижения микроальбуминурии при назначении и стандартного и низкомолекулярного гепарина. Эноксипарин также вызывал

достоверное снижение макроальбинурии [9]. Подобный результат был получен при применении данапароида – смеси сульфатированных ГАГ, преимущественно состоящих из гепарансульфата [10]. Более половины, проведенных к настоящему времени исследований эффективности ГАГ касались сулодексида – ГАГ, состоящего из высокоподвижной средненизкомолекулярной (около 7000 дальтон) гепариновой фракции и дерматансульфата в пропорции 4:1. Последний представляет собой полисахарид, основным компонентом которого является β -D-галактозамин-N-ацетилат-4-сульфат- α -L-идуроновая кислота с молекулярной массой около 25000 Д. Этот препарат показал эффективность при развитии ДН с микро- и макроальбинурией при СД 1 и 2 типов [4,5]. Однако складывается впечатление, что эффект ГАГ при СД 2 типа, осложненного ДН, выражен в меньшей степени. В частности, не удалось обнаружить снижение микроальбинурии при 3 недельном слепом рандомизированном применении тинзапарина с плацебо-контролем и в открытом исследовании сулодексида [7,8]. В проспективном исследовании действия сулодексида с применением двойного контроля (Diabetic Nephropathy Albuminuria Sulodexide Study) был продемонстрирован отчетливый дозозависимый эффект препарата, однако менее эффективной оказалась терапия больных с СД 2 типа и макроальбинурией [3]. Не исключено, что подобные данные могут быть связаны со значительной гетерогенностью морфологических изменений в почечной ткани у инсулиннезависимых больных, представленных не только классическими признаками диабетического гломерулосклероза.

В целом следует отметить, что цитируемые исследования включали небольшое количество пациентов и были краткосрочные (3 недели – 6 месяцев), что не позволило оценить влияние экзогенно вводимых ГАГ на выживаемость больных с ДН и темпы ее прогрессирования. Поэтому, несмотря на обещающие данные о снижении альбинурии, обсуждаемые препараты, и в частности сулодексид, пока не могут считаться средствами базисной терапии ДН.

К настоящему времени не проведено достаточного количества сравнительных исследований, которые могли бы позволить сделать выбор в отношении того или иного препарата гепарина/ГАГ у больных с ДН. Однако необходимость длительной терапии создает целый ряд дополнительных условий для этой группы препаратов. Следует учитывать риск геморрагических осложнений, а также необходимость

достаточно длительного применения. В этом отношении более удобным является сулодексид. Этот препарат в дозах, приводящих к снижению альбинурии, не давал существенных расстройств коагуляции крови. Длительная терапия нефракционированными гепаринами может привести к развитию достаточно серьезного осложнения – тромбоцитопении. В ее патогенезе основную роль играет образование антител класса IgG к комплексу гепарин-антигепариновый фактор тромбоцитов (ПФ-4). Низкомолекулярные гепарины имеют меньший риск развития тромбоцитопении. Сулодексид, практически не обладая сродством к ПФ-4, не только не вызывает тромбоцитопении, но и может быть использован у подобного рода больных [1]. Не исключено, что отчетливому проявлению гипоальбинурического эффекта сулодексида при относительно небольшом действии на гемостаз способствует присутствие в составе препарата дерматановой фракции, имеющей значительную молекулярную массу. Наличие форм как для парентерального введения, так и для перорального приема делает применение сулодексида более удобным в этом отношении, по сравнению с гепаринами, используемыми только для парентерального введения. Дополнительные преимущества дает значительный период полувыведения сулодексида, составляющий 11 – 12 часов при внутривенном введении и 18 – 25 часов (в зависимости от дозы) при пероральном приеме. Это позволяет назначать парентерально вводимый препарат всего 1 раз в сутки. Рекомендуемая кратность при приеме внутрь – каждые 12 часов.

Весьма важно понимать, что повышенная проницаемость ГБМ, снижение синтеза ГАГ при СД могут иметь не только локальное (в отношении почечной ткани), но и системное значение, отражая генетически детерминированные нарушения эндотелия и базальных мембран сосудистой стенки. Эта гипотеза была сформулирована T.Deckert и соавт. в 1987-88 гг. Действительно, снижение содержания ГСПГ обнаруживают не только в почечной ткани, но и в стенках артериальных сосудов. Вероятно, именно этим можно объяснить ассоциированное с микроальбинурией существенное повышение смертности этих больных, а также нарастание распространенности макрососудистых осложнений СД по мере прогрессирования почечной патологии. Поэтому применение ГАГ у больных СД оправдано как с целью нефропротекции, так и в отношении защиты артерий других сосудистых регионов.

На фоне терапии сулодексидом некоторые авторы отмечают тенденцию к стабилизации и даже некоторому улучшению состояния глазного дна при диабетической ретинопатии (ДР), часто сопутствующей почечным осложнениям диабета. В генезе ДР важную роль играет повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которая может быть снижена экзогенными ГАГ, в физиологических условиях участвующих в метаболизме некоторых изоформ VEGF [1,6]. Однако следует избегать назначения сулодексида при появлении свежих ретинальных кровоизлияний. Также есть данные о положительном влиянии сулодексида на течение окклюзивных заболеваний периферических артерий, нередкого осложнения СД. Другой важной составляющей фармакологического эффекта сулодексида является гиполипидемический эффект, связанный с повышением активности липопротеинлипазы [5].

Небезынтересно и важно в практическом отношении то, что с продукцией ГСПГ в клубочке связана активация почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В частности, ангиотензин II снижает продукцию ГСПГ, а блокада 1 типа рецепторов к ангиотензину 2 дает обратный эффект. Следовательно, в нарушении структуры ГБМ, происходящее вследствие нарушенного синтеза ГАГ и их сульфатирования, играют роль не только предполагаемые генетические дефекты соответствующих ферментных систем, но и активация РАС. Последней, как известно, придают важное значение в патогенезе ДН. Кроме того, блокада РАС как и ГАГ приводят к снижению синтеза TGF- β – важного фактора развития гломерулосклероза [5]. Поэтому резонно предположить, что совместная терапия ИАПФ/блокаторами АТ II и ГАГ может существенно увеличить суммарный ренопротективный эффект. Предварительные данные, полученные в нашей клинике показали, что назначение сулодексида вместе с

ИАПФ в течение 1 месяца приводит к более выраженному снижению протеинурии (исходно достигавшей нефротического уровня), нежели монотерапия ИАПФ.

Таким образом, нарушение метаболизма ГАГ играет важную роль в развитии и прогрессировании ДН. Коммерчески производимые ГАГ являются перспективными препаратами в лечении ДН, обладающих ренопротективными свойствами, поскольку, по крайней мере, способны снижать мочевую экскрецию белка. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования, которые позволят оценить влияние данной группы препаратов на темпы прогрессирования и выживаемость больных с ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронцов А.В., Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии// Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 42., N5. – С. 14-18.
2. Баркаган З.С. Клиническое значение и проблемы лечения больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией// Тер. арх. – 1999. – Т. 71. – С. 72-76.
3. Diabetic Nephropathy Albuminuria Sulodexide Study// Diabetologia. – 2000. – Vol. 34. – P. 127-136.
4. Gambaro G., Baggio B. Glycosaminoglycans: A new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11. – P. 762-764.
5. Gambago G., Van der Woude J. Glycosaminoglycans: Use in treatment of diabetic nephropathy// J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 359-368.
6. Klein R., Klein B.E.K. Diabetic eye disease// Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 197-204.
7. Nielsen S., Schmitz A., Bacher T. et al. Transcapillary escape rate and albuminuria in type II diabetes: Effect of short term treatment of with low-molecular weight heparine// Diabetologia. – 1999. – Vol. 42. – P. 60-67.
8. Skrha J., Perusicova J., Pontuch P., Oksa A. Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients// Diabetes Res. Clin. Pract. – 1997. – Vol. 38. – P. 25-31.
9. Tamsa J., Van der Woude F.J., Lemkes H. Effect of sulfated glycosaminoglycans on albuminuria in patients with diabetic (type-1) nephropathy// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11. – P. 182-185.
10. Van der Pijl J.W., Van der Woude F.J., Greelhoeft-Duijvestijn P. et al. Danaparoid sodium lowers proteinuria in diabetic nephropathy// J. Am. Soc. Nephrol. – 1997. – Vol. 8. – P. 456-462.

Поступила в редакцию 7.04.2002 г.