

71. Title L. M., Cummings P. M., Giddens K. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36, N 3. — P. 758—765.
72. Vaccaro O., Ingrosso D., Rivellese A. et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9058. — P. 1102—1103.
73. Vaccaro O., Perna A. F., Mancini F. P. et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 297—304.
74. Van der Griend R., Biesma D. H., Banga J. D. // Vasc. Med. — 2002. — Vol. 7, N 1. — P. 29—33.
75. Van Etten R. W., de Koning E. J. P., Verhaar M. C. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 7. — P. 1004—1010.
76. Ventura P., Panini R., Verlato C. et al. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, N 12. — P. 1466—1471.
77. Wilcken D. E. L., Wilcken B. // J. Clin. Invest. — 1976. — Vol. 57, N 4. — P. 1079—1082.
78. Wiltshire E., Thomas D. W., Baghurst P., Couper J. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, N 6. — P. 888—893.
79. Wollesen F., Brattstrom L., Refsum H. et al. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 55, N 3. — P. 1028—1035.
80. Woo K. S., Chook P., Lolin Y. I. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34, N 7. — P. 2002—2006.

Поступила 04.12.02

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ. 2004

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-092:547.963.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает одно из ведущих мест в структуре летальности больных сахарным диабетом (СД) в России и за рубежом. Несмотря на интенсивное изучение, причины и механизмы развития этого осложнения окончательно не ясны. Чаще всего диабетическое поражение почек рассматривается как результат сложного взаимодействия обменных, гемодинамических, генетических и иных механизмов. При этом ведущую роль большинство исследователей отводят гипергликемии и запускаемым ею метаболическим расстройствам. К последним относят интенсификацию процессов неферментативного гликирования, активацию протеинкиназы С и полиолового шунта, окислительный и карбонильный стресс, гиперлипидемию, дисбаланс факторов транскрипции и цитокинов, нарушения обмена коллагена. Роль этих факторов в формировании ДН нашла отражение в ряде недавних обзоров [16, 22].

Еще одна метаболическая поломка, вероятно, не менее важная для развития ДН, затрагивает биосинтез и распад гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ — это углеводные биополимеры, состоящие из чередующихся остатков аминсахаров и уроновых кислот (или галактозы). Существует несколько типов ГАГ: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат и кератансульфат. Различия между ними касаются структуры, клеточной и органной локализации и выполняемых функций. Комплексные соединения ГАГ с белками называют протеогликанами.

Основными видами сульфатированных ГАГ в почках являются гепарансульфат, хондроитинсульфат и дерматансульфат. Гепарансульфатсодержащие протеогликаны (перлеканы и др.) входят в состав базальных мембран (БМ), хондроитинсульфат- и дерматансульфатсодержащие протеогликаны (версиканы, декорины и др.) локализованы в мезангии и интерстиции. Почечные протеогликаны выполняют 3 основные функции: 1) структурную: являются одними из основных структурных элементов БМ, мезангиального матрикса и интерстиция; 2) барьерную: обеспечивают нормальную зарядоселективность и проницаемость почечного фильтра; 3) регуляторную: участвуют в межклеточ-

ных взаимодействиях, регуляции роста и пролиферации разных типов клеток [39, 78]. Помимо традиционных продуцентов ГАГ, таких как фибробласты, синтез почечных ГАГ осуществляют эпителиальные и мезангиальные клетки [66, 69].

Данные, полученные в последние годы, показали важную роль нарушений обмена ГАГ в формировании ДН и позволили определить новые подходы к лечению этого осложнения.

I. Роль нарушений обмена ГАГ в патогенезе ДН

Протеогликаны наряду с коллагеном IV типа и ламинином относят к главным компонентам БМ почечных клубочков. В начале 80-х годов прошлого века появились сообщения о том, что в гломерулярной БМ больных СД людей и лабораторных животных понижено содержание гепарансульфата [56, 59]. В дальнейших исследованиях эти данные получили неоднократное подтверждение [23, 71, 77]. Такая находка не могла не привлечь внимания, поскольку известно, что гепарансульфатсодержащие протеогликаны являются основным компонентом БМ клубочков, создающим ее отрицательный заряд. Последний препятствует прохождению через почечный фильтр небольших негативно заряженных молекул, в том числе альбумина. Оказалось, что плотность анионных сайтов в клубочковой БМ при диабете действительно снижается при увеличении альбуминурии [77], и это снижение связано с редукцией гепарансульфатсодержащих протеогликанов [31]. Повышенную экскрецию с мочой альбуминов и других белков при СД стали объяснять снижением содержания гепарансульфата в гломерулярной БМ.

Вместе с тем оказалось, что количество гепарансульфата понижено не только в БМ клубочков, но и в БМ капилляров других органов: скелетных мышц [83], кожи [73], сетчатки глаза [6]. Отметим, что гепарансульфат сосудистой стенки выполняет несколько важных функций: участвует в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивает антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток [39]. Хорошо известно, что развитие ДН часто со-

провождается прогрессированием других микроангиопатий и атеросклероза. Снижение содержания гепарансульфата в различных участках микроциркуляторного русла может объяснить генерализованный характер микроангиопатий при СД.

Причины снижения содержания гепарансульфата в почках и микроциркуляторном русле больных СД остаются загадкой до настоящего времени. Существует несколько версий, объясняющих появление подобной аномалии. Одна из них связывает снижение содержания гепарансульфата в БМ с уменьшением биосинтеза этого вещества. Предполагают, что причиной может быть снижение активности N-ацетилазы — фермента, участвующего в образовании гепарансульфата [21]. Возможно, что снижение синтеза гепарансульфата при СД имеет генетическую природу. В гене гепарансульфатпротеогликана описан полиморфный участок BamHI [41], который оказался ассоциированным с развитием ДН у больных СД типа 1 в европейской популяции [35]. Исследования, проведенные в Японии, не выявили ассоциации между полиморфизмом этого гена и развитием нефропатии при СД типа 2 [24]. Образование гепарансульфата при диабете может быть подвержено и метаболическим влияниям. Показано, что синтез этого вида ГАГ эпителиальными клетками клубочков тормозится в условиях гипергликемии [75] и под действием поздних продуктов гликации [7]. Гипергликемия снижает экспрессию агрина — основного белка гепарансульфатсодержащих протеогликанов в подоцитах [81].

Другая гипотеза состоит в том, что при СД синтезируется аномальный ("дефектный") гепарансульфат, измененные физико-химические свойства которого затрудняют взаимодействие с другими молекулами и встраивание в состав БМ. О наличии качественных аномалий биосинтеза свидетельствуют недавно описанные структурные изменения полисахаридных цепей гепарансульфата в почках больных диабетом [23]. Показано, что протеогликанов, синтезируемые мезангиальными клетками в условиях гипергликемии, имеют меньший по сравнению с нормой отрицательный заряд [61]. Вероятно, это связано с нарушением сульфатирования гепарансульфата, которое наблюдается при повышенном уровне глюкозы [75].

Наконец, возможно, что потеря гепарансульфата является следствием ускоренного распада протеогликановых комплексов БМ. В пользу последнего предположения свидетельствует обнаруженное нами [2] и другими исследователями [47, 60] высокое содержание гепарансульфата в моче больных СД с начальной и выраженной нефропатией. Не исключено, что триггером гиперкатаболизма протеогликанов при диабете выступает повышенный уровень циркулирующих лизосомальных гликозидаз. По нашим данным, повышенная экскреция ГАГ с мочой у больных с ДН взаимосвязана с высокой сывороточной активностью лизосомальных ферментов [42].

Помимо снижения количества гепарансульфата, в составе БМ при диабете происходят и другие изменения. В частности, у крыс с диабетом в гломерулярной БМ обнаруживаются хондроитинсуль-

фатсодержащие протеогликанов, которые в норме присутствуют в ней лишь на этапе формирования почек [17]. Хондроитинсульфат при этом откладывается в субэндотелии клубочковых капилляров в зонах утолщения БМ и повреждения эндотелиальной выстилки [48]. Аккумуляция хондроитинсульфата в участках утолщения гломерулярной БМ обнаружена и у больных с ДН [31]. Вероятно, эти нарушения усугубляют изменения заряда и проницаемости клубочковой БМ и, следовательно, способствуют развитию протеинурии.

Наряду с БМ значительные изменения при нефропатии претерпевает мезангий, где обнаруживаются гиперпролиферация мезангиальных клеток и расширение матрикса. Изменениям мезангия придают важнейшую роль в формировании диабетического гломерулосклероза [53]. Как известно, для развития склеротических процессов характерна аккумуляция ГАГ, в частности хондроитин- и дерматансульфата. Именно эти виды ГАГ накапливаются в почках при СД [10]. Оказалось, что мезангиоциты крыс с диабетом продуцируют намного больше ГАГ, особенно дерматансульфата, чем клетки здоровых животных [33], а клубочковые клетки усиливают синтез гиалуроновой кислоты [44]. По-видимому, эти изменения не связаны непосредственно с гипергликемией: культивирование мезангиальных клеток в среде с повышенной концентрацией глюкозы не приводит к усилению синтеза ГАГ [33, 61]. Вместе с тем имеются данные о том, что продукцию ГАГ мезангиальными клетками могут запускать цитокины и липопротеиды низкой плотности [13, 18]. Вероятно, нарушения баланса цитокинов и гиперлипидемия, часто наблюдаемые при СД, усугубляют дисфункцию мезангиоцитов и стимулируют гиперпродукцию компонентов мезангиального матрикса.

В отличие от других типов ГАГ содержание гепарансульфата в мезангиальном матриксе при ДН понижено [45]. Синтез гепарансульфата клетками мезангия в условиях гипергликемии снижается [51]. При этом известно, что гепарансульфат способен тормозить пролиферативную активность мезангиальных клеток (хондроитинсульфат дает противоположный эффект) [32]. Следовательно, дефицит гепарансульфата в мезангии может способствовать гиперпролиферации мезангиоцитов и ускоренному развитию гломерулосклероза [19].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о значительных качественных и количественных изменениях состава ГАГ и протеогликанов в почках при СД. Эти изменения могут играть непосредственную роль в развитии ДН.

II. Исследование экскреции ГАГ с мочой в диагностике ДН

Показано, что нарушения метаболизма протеогликанов сопровождаются изменениями количества и состава ГАГ, экскретируемых с мочой. О механизмах экскреции известно немного. Предполагают, что в норме ГАГ попадают в мочу только путем фильтрации; секреции и реабсорбции этих веществ не установлено. Исследование уровня ГАГ в моче

нашло применение в диагностике ряда заболеваний, прежде всего лизосомальных болезней накопления (мукополисахаридозов), при которых имеется генетический дефект ферментов лизосом, расщепляющих ГАГ [9]. Изменения гликозаминогликанурии характерны также для системных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма соединительной ткани [20]. Считается, что сдвиги в экскреции ГАГ при патологии почек связаны с нарушениями состава протеогликанов БМ и других почечных структур [10]. В связи с этим исследование гликозаминогликанурии предложено в качестве теста для диагностики и мониторинга ряда заболеваний почек. Изменение экскреции ГАГ обнаружено при гломерулонефритах, амилоидозе почек, хроническом пиелонефрите [3, 67].

Достаточно подробно изучена экскреция ГАГ при экспериментальном и клиническом СД. При этом в большинстве исследований выявлено повышение экскреции ГАГ [34, 40, 47, 62] и лишь в единичных — ее снижение [10, 70]. Показано, что повышенная гликозаминогликанурия выявляется даже при отсутствии явных признаков ДН [62], однако наибольшей выраженности она достигает по мере развития диабетической ретинопатии и ДН [34, 40]. У больных СД установлена взаимосвязь между выделением ГАГ и экскрецией альбумина с мочой (ЭАМ) [2, 47].

Ценность изучения гликозаминогликанурии повышается, когда определение суммарной концентрации ГАГ дополняется исследованием их фракционного состава. Для идентификации отдельных фракций ГАГ используют электрофоретические, хроматографические, иммунологические методы. В норме основным видом ГАГ мочи является хондроитинсульфат, в качестве минорной фракции может присутствовать гепарансульфат [2]. При патологии почек нормальное соотношение между фракциями меняется. При повреждении почечной ткани, например, в первые часы после трансплантации почки, в моче увеличивается содержание гепарансульфата [65]. Гиперэкскреция этого вида ГАГ закономерно обнаруживается при заболеваниях почек, протекающих с протеинурией. Так, повышение соотношения гепарансульфат/хондроитинсульфат, коррелирующее с величиной альбуминурии, наблюдается при различных видах нефротического синдрома [38]. При СД также обнаружена взаимосвязь между ЭАМ и гиперэкскрецией гепарансульфата. Наши исследования показали, что, начиная со стадии микроальбуминурии, развитие ДН у больных СД типов 1 и 2 сопровождается увеличением доли гепарансульфата и реже дерматансульфата в составе экскретируемых фракций [2]. Об увеличении количества гепарансульфата в моче при ДН сообщают и другие авторы [47]. Имеются данные о том, что гиперэкскреция ГАГ может указывать на скрытую дисфункцию почечного фильтра даже у больных с нормоальбуминурией. G. Gambaro и соавт. обнаружили патологическое увеличение ЭАМ в ходе провокационного теста с лизином у пациентов с СД, имевших нормальную базальную экскрецию альбумина, но повышенную экскрецию ГАГ [26]. Очевидно, необходимы дальнейшие проспективные исследования для установления про-

гностической значимости обнаружения повышенного выделения ГАГ при СД.

Таким образом, исследование экскреции ГАГ с мочой у больных СД может быть дополнительным неинвазивным тестом в ранней диагностике ДН. Выявление повышенного содержания ГАГ и особенно доли гепарансульфата в составе экскретируемых фракций является достаточно чувствительным, хотя и неспецифичным признаком диабетического поражения почек.

III. Препараты ГАГ в лечении ДН

Опыт применения ГАГ в клинической практике насчитывает уже несколько десятилетий. Прежде наиболее часто используемым препаратом был нефракционированный гепарин, в настоящее время предпочтение отдается его низкомолекулярным формам, а также комбинированным препаратам ГАГ (сулодексид, данапароид натрия).

Гепарины. Многообразие фармакологических эффектов гепарина, а также его структурное сходство с гепарансульфатом послужили основой для исследования эффективности гепаринотерапии при ДН. Установлено, что как нефракционированный, так и низкомолекулярный гепарин (НМГ) уменьшает ЭАМ у пациентов с СД и микроальбуминурией [49]. Имеются данные о том, что НМГ снижает ЭАМ и у больных с выраженной ДН [66]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ГАГ могут тормозить развитие морфологических изменений в почках при СД [27], хотя развитие гипертрофии почек гепаринотерапия не предупреждает [46, 55]. Показано, что гепарин предупреждает характерное для диабета утолщение клубочковых БМ [29, 46, 55]. Этот эффект свойствен как НМГ, так и нефракционированному гепарину. Кроме того, гепарины могут снижать синтез коллагена IV типа гломерулярными клетками и его отложение в мезангии [12, 29], а также уменьшать экспансию мезангиального матрикса [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что гепарины тормозят формирование диабетического гломерулосклероза.

Нефропротективное действие гепаринов объясняют несколькими механизмами. Во-первых, гепарины способны уменьшать дисфункцию и гиперпролиферацию мезангиальных клеток, свойственную СД. НМГ повышает синтез гепарансульфата и уменьшает синтез хондроитинсульфата [11], а также тормозит образование коллагена IV типа мезангиальными клетками [12]. Показано, что НМГ предотвращает вызываемую гипергликемией активацию гена трансформирующего фактора роста β в мезангиоцитах [83]. Последний является одним из ключевых медиаторов развития ДН: с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста β связан повышенный синтез компонентов гломерулярного матрикса, таких как коллаген IV типа, фибронектин и протеогликаны (кроме гепарансульфатсодержащих) [82]. Во-вторых, гепарины повышают зарядоселективность клубочковой БМ, делая ее менее проницаемой для молекул белка. Доказано, что гепарин предотвращает потерю анионных сайтов в гломерулярной БМ, возникающую при СД [27, 52]. В-третьих, гепарины повышают

отрицательный заряд эндотелиальных клеток и предупреждают тем самым развитие микротромбозов во внутрисосудистых сосудах. Возможно, это свойство связано со способностью гепаринов повышать синтез гепарансульфата в клетках эндотелия [39].

Недавние исследования обнаружили новые механизмы нефропротективного эффекта гепаринов. Оказалось, что гепарин может уменьшать апоптоз (запрограммированную гибель) различных типов клубочковых клеток [37]. Кроме того, обнаружена способность гепаринов уменьшать выраженность оксидативного стресса в клубочках [14].

Возможно также, что нефропротективное действие гепаринов при СД связано с их гиполипидемическим эффектом. Роль гиперлипидемии в прогрессировании ДН в последние годы четко установлена. Показано, что модифицированные (окисленные и гликированные) липиды при СД накапливаются в сосудистой стенке и мезангии, что приводит к ускоренному формированию атеро- и гломерулосклероза. Гиполипидемическая активность гепаринов у больных СД изучена недостаточно. В одном из недавних исследований показано, что 6-месячная терапия фраксипарином у находящихся на гемодиализе больных СД типа 2 с гиперлипидемией приводит к снижению уровня триглицеридов (в среднем на 34%) и липопротеидов низкой плотности (в среднем на 26%) [80]. Другие авторы не подтверждают гиполипидемический эффект гепаринов при СД [50].

Гепарины не оказывают неблагоприятного влияния на углеводный обмен, а также на гемодинамику в почках [66]. Однако имеются данные о том, что частота геморрагических осложнений на фоне лечения гепаринами выше у больных с почечной недостаточностью [30]. Кроме того, следует помнить, что гепарин снижает синтез альдостерона и может вызвать гиперкалиемию у пациентов с выраженной ДН [54]. У больных СД, находящихся на гемодиализе и получающих гепарин, возможно развитие выраженных кожных некрозов [43].

Несмотря на то что не существует четких доказательств того, что терапия НМГ при ДН более эффективна, чем лечение обычным (нефракционированным) гепарином, использование НМГ представляется более предпочтительным из соображений безопасности и удобства применения. По обобщенным данным З. С. Баркагана и соавт. [1], НМГ по сравнению с обычным гепарином реже вызывает серьезные геморрагические осложнения и гепариновую тромботическую тромбоцитопению, практически не оказывает активирующего влияния на тромбоциты, малые дозы НМГ оказывают более выраженное блокирующее действие на пусковые механизмы свертывания крови. НМГ выгодно отличается простотой подкожного введения (1—2 раза в сутки), а также возможностью применения в амбулаторных и домашних условиях. В большинстве случаев НМГ в качестве профилактического антитромботического средства применяют в дозах, не превышающих 4000—6000 анти-Ха-ЕД в сутки. Доза НМГ, обеспечивающая антипротеинурический эффект при СД, составляет 4000 анти-Ха-ЕД в сутки [49, 66]. Общеизвестно, что при использо-

вании таких доз проводить лабораторный мониторинг гипокоагуляционного действия НМГ не требуется.

Из препаратов НМГ в нашей стране нашли применение эноксапарин (клексан), далтепарин (фрагмин), надропарин (фраксипарин).

Сулодексид. Впервые на фармацевтическом рынке сулодексид появился в 1974 г. и с тех пор нашел широкое применение как антитромботический препарат. Сулодексид представляет собой ГАГ высокой степени очистки, на 80% состоящий из высокоподвижной гепариноподобной фракции и на 20% из дерматансульфата. Гепариноподобная фракция сулодексида по сравнению с нефракционированным гепарином имеет средненизкую молекулярную массу, меньшую степень сульфатирования и проявляет пониженную антикоагуляционную активность. Дерматансульфат обеспечивает антитромботическую активность препарата. Присутствие в составе гепариноподобной фракции и дерматансульфата дает синергический эффект, обеспечивающий высокий антитромботический потенциал при меньшем по сравнению с гепарином риске кровотечения [8, 36].

Изначально в диабетологии сулодексид (Vessel Due F) нашел применение как средство для лечения сосудистых поражений нижних конечностей и лишь затем привлекли внимание его нефропротективные свойства. Эксперименты показали, что введение сулодексида животным с СД предупреждает утолщение клубочковой БМ, потерю ею отрицательного заряда, рост альбуминурии. При этом влияния на метаболический контроль и скорость клубочковой фильтрации препарат не оказывает [27]. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что сулодексид уменьшает ЭАМ у больных СД типов 1 и 2 с микро- и макроальбуминурией [4, 5, 63, 64, 76].

Механизмы антипротеинурического действия препарата аналогичны таковым гепарина. Помимо снижения альбуминурии, сулодексид дает гиполипидемический эффект. Результаты исследований у больных СД с поражениями периферических артерий показали, что сулодексид достоверно снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, а также снижает содержание фибриногена и вязкость крови [25]. В экспериментальных условиях продемонстрированы антиоксидантные свойства сулодексида [57]. Показанием к назначению препарата при СД, помимо нефропатии, могут быть макрососудистые осложнения: макроангиопатия нижних конечностей [25], ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда [15].

Важным преимуществом сулодексида по сравнению с гепаринами является его эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь. Общепринятой схемы лечения не существует. Обычно рекомендуется назначать препарат внутримышечно в дозе 600—1200 ЛЕ в течение 15—20 дней, а затем перорально в дозе 1000 ЛЕ/сут на протяжении 1—6 мес. В исследованиях сулодексида у больных с ДН дозы варьировали от 600 ЛЕ/сут [63, 64] до 1500 ЛЕ/сут [5], а длительность применения — от 3 нед [63] до 6 мес [76].

Имеются данные о возможности более длительного применения сулодексида [15].

В последние годы в мире накапливается опыт использования и других препаратов ГАГ. Одним из комбинированных препаратов является данапароид натрия (Orgagan), представляющий собой смесь ГАГ, содержащую 84% гепарансульфата, 12% дерматансульфата и 4% хондроитинсульфата. Показано, что данный препарат оказывает отчетливое антипротеинурическое влияние у больных СД типа 1 [72].

В заключение можно отметить, что ГАГ являются новым и весьма перспективным классом препаратов для лечения больных с ДН. Однако, несмотря на многочисленные благоприятные эффекты, многие вопросы, связанные с клиническим применением ГАГ при СД, остаются нерешенными. Прежде всего неясно, способна ли терапия препаратами ГАГ приостановить или хотя бы замедлить темпы прогрессирования нефропатии у больных СД. Ответ на этот вопрос может быть получен лишь в клинических исследованиях с достаточно длительным сроком наблюдения, в которых бы оценивали не только суррогатные точки (ЭАМ, протеинурию и т. д.), но и клинические исходы (частоту развития почечной недостаточности, смертность от уремии и др.). Окончательно не решен вопрос о длительности и схемах лечения. В проведенных исследованиях длительность терапии не превышала 6 мес, что не позволяет оценить долгосрочные эффекты лечения. Наконец, не определены возможности и преимущества сочетания ГАГ с другими нефропротективными препаратами (ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, дезагрегантами). Последнее представляется весьма интересным в свете недавно полученных данных о том, что ангиотензин II ингибирует продукцию гепарансульфата мезангиальными клетками [74], а эналаприл нормализует синтез гепарансульфата в клубочках и предотвращает потерю гепарансульфата с мочой [58]. Решение перечисленных вопросов — предмет будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Баркаган З. С., Цыпкина Л. П., Момот А. П., Шилова А. Н. // Клин. фармакол. тер. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 78—83.
- Бондарь И. А., Климонтов В. В., Пауль Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 35—38.
- Павлов С. Б. // Клин. мед. — 1998. — Т. 76, № 2. — С. 41—43.
- Петеркова В. А., Мишина И. И., Щербачева Л. Н., Князева А. П. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 31—33.
- Чугунова Л. А., Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 34—35.
- Bollineni J. S., Alluru I., Reddi A. S. // Curr. Eye Res. — 1997. — Vol. 16, N 2. — P. 127—130.
- Borrebaek J., Prydz K., Fjeldstad K. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 4. — P. 488—494.
- Buchanan M. R., Liao P., Smith L. J., Ofofu F. A. // Thromb. Res. — 1994. — Vol. 74, N 5. — P. 463—475.
- Byers S., Rozaklis T., Brumfield L. K. et al. // Mol. Genet. Metab. — 1998. — Vol. 65, N 4. — P. 282—290.
- Cadaval R., Kohlman O., Michelacci Y. // Glycobiology. — 2000. — Vol. 10, N 2. — P. 185—192.
- Caenazzo C., Garbisa S., Ceol M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10, N 2. — P. 175—184.
- Ceol M., Nerlich A., Baggio B. et al. // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74, N 2. — P. 484—495.
- Chana R. S., Wheeler D. C., Thomas G. J. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 167—172.
- Chen H. C., Guh J. Y., Shin S. J. et al. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 78. — Suppl. — P. S124—S127.
- Condorelli M., Chiariello M., Dagiati A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 27—34.
- Cooper M. E. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 11. — P. 1957—1972.
- Couchman J. R., Abrahamson D. R., McCarthy K. J. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43, N 1. — P. 79—84.
- Davies M., Thomas G. J., Shewring L. D., Mason R. M. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 2, N 10. — Suppl. — P. S88—S94.
- Davies M., Kastner S., Thomas G. J. // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49. — Suppl. 54. — P. S55—S60.
- De Muro P., Faedda R., Formato M. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. — 2001. — Vol. 19, N 2. — P. 125—130.
- Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Kosfoed-Enevolsen A. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 219—226.
- Di Mario U., Pugliese G. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 674—692.
- Edge A. S. B., Spiro R. G. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, N 8. — P. 1056—1059.
- Fujita H., Narita T., Meguro H. et al. // Ren. Fail. — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 659—664.
- Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S. // J. Int. Med. Res. — 1996. — Vol. 24, N 5. — P. 389—406.
- Gambaro G., Cicerello E., Mastro Simone S. et al. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38, N 5. — P. 419—420.
- Gambaro G., Cavazzana A. O., Luzzi P. et al. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 42, N 2. — P. 285—291.
- Gambaro G., Venturini A. P., Noonan D. M. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 46, N 3. — P. 797—806.
- Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530—534.
- Gerlach A. T., Pickworth K. K., Seth S. K. et al. // Pharmacotherapy. — 2000. — Vol. 20, N 7. — P. 771—775.
- Goode N. P., Shires M., Crellin D. M. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 12. — P. 1455—1465.
- Groggel G. C., Hughes M. L. // Nephron. — 1995. — Vol. 71, N 2. — P. 197—202.
- Hadad S. J., Michelacci Y. M., Schor N. // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — Vol. 21, N 1. — P. 18—28.
- Hansen C., Irmscher A. K., Kuhlemann K. et al. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Vol. 27, N 12. — P. 555—558.
- Hansen P. M., Chowdhury T., Deckert T. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 10. — P. 1658—1659.
- Iacoviello L., D'Adamo M. C., Pawlak K. et al. // Thromb. Haemostas. — 1996. — Vol. 76, N 6. — P. 1102—1107.
- Ishikawa Y., Kitamura M. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 3. — P. 954—963.
- Jadresic L. P., Filler G., Barratt T. M. // Kidney Int. — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 280—284.
- Jensen T. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. S98—S100.
- Kahaly G., Hansen C., Otto E. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1997. — Vol. 105, N 3. — P. 145—151.
- Kallunki P., Eddy R. L., Byers M. G. et al. // Genomics. — 1991. — Vol. 11, N 2. — P. 389—396.
- Klimontov V., Bondar I., Paul G., Pupyshv A. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — Suppl. 1. — P. A269.
- Leblanc M., Roy L. F., Legault L. et al. // Nephron. — 1994. — Vol. 68, N 1. — P. 133—137.
- Mahadevan P., Larkins R. G., Fraser J. R. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 3. — P. 298—305.
- Makino H., Ikeda S., Haramoto T., Ota Z. // Nephron. — 1992. — Vol. 61, N 4. — P. 415—421.
- Marshall S. M., Hansen K. W., Osterby R. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271, N 2, Pt 1. — P. E326—E332.
- McAuliffe A. V., Fisher E. J., McLennan S. V. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 8. — P. 758—763.
- McCarthy K. J., Abrahamson D. R., Bynum K. R. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 3. — P. 2592—2593.
- Myrup B., Hansen P. M., Jensen T. et al. // Lancet. — 1995. — N 345. — P. 421—422.
- Myrup B., Jensen T., Gram J. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 10. — P. 1615—1619.
- Olgemoller B., Schwaabe S., Gerbitz K. D., Schleicher E. D. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 2. — P. 183—186.
- Oshima Y., Isogai S., Mogami K. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1994. — Vol. 25, N 2. — P. 83—89.

53. *Oslerby R.* // *Diabetologia.* — 1992. — Vol. 35, N 7. — P. 803–812.
54. *Oster J. R., Singer I., Fishman L. M.* // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98, N 6. — P. 575–586.
55. *Oturai P. S., Rasch R., Hasselager E.* et al. // *APMIS.* — 1996. — Vol. 104, N 4. — P. 259–264.
56. *Parthasarathy N., Spiro R. G.* // *Diabetes.* — 1982. — Vol. 31, N 8, Pt 1. — P. 738–741.
57. *Rajtar G., Marchi E., de Gaetano G., Cerletti C.* // *Biochem. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 46, N 5. — P. 958–960.
58. *Reddi A. S., Ramamurthi R., Miller M.* et al. // *Biochem. Med. Metab. Biol.* — 1991. — Vol. 45, N 1. — P. 119–131.
59. *Rohrbach D. H., Wagner C. W., Star V. L.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 1983. — Vol. 258, N 19. — P. 11672–11677.
60. *Shield J. P., Carradus M., Stone J. E.* et al. // *Ann. Clin. Biochem.* — 1995. — Vol. 32, Pt 6. — P. 557–560.
61. *Silbiger S., Crowley S., Shan Z.* et al. // *Kidney Int.* — 1993. — Vol. 43, N 4. — P. 853–864.
62. *Sindelka G., Skrha J., Stibor V., Stolba P.* // *Sborn. Lek.* — 1993. — Vol. 94, N 1. — P. 77–80.
63. *Skrha J., Perusicova J., Pont'uch P., Oksa A.* // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 38, N 1. — P. 25–31.
64. *Sorrenti G., Grimaldi M., Canova N.* et al. // *J. Int. Med. Res.* — 1997. — Vol. 25, N 2. — P. 81–86.
65. *Stefanidis I., Heintz B., Stocker G.* et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996. — Vol. 7, N 12. — P. 2670–2676.
66. *Tamsma J. T., van der Woude F. J., Lemkes H. H.* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, N 1. — P. 182–185.
67. *Tencer J., Torffvit O., Grubb A.* et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 1161–1166.
68. *Thomas G. J., Jenner L., Mason R. M., Davies M.* // *Arch. Biochem.* — 1990. — Vol. 278, N 1. — P. 11–20.
69. *Thomas G. J., Mason R. M., Davies M.* // *Biochem. J.* — 1991. — Vol. 277, Pt 1. — P. 81–88.
70. *Torffvit O., Rippe B.* // *Nephron.* — 1999. — Vol. 83, N 4. — P. 301–307.
71. *Van den Born J., van Kraats A. A., Bakker M. A.* et al. // *Diabetologia.* — 1995. — Vol. 38, N 10. — P. 1169–1175.
72. *Van der Pijl J. W., van der Woude F. J., Geelhoed-Duijvestijn P. H.* et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — Vol. 8, N 3. — P. 456–462.
73. *Van der Pijl J. W., Daha M. R., van den Born J.* et al. // *Diabetologia.* — 1998. — Vol. 41, N 7. — P. 791–798.
74. *Van Det N. F., Tamsma J. T., van den Born J.* et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996. — Vol. 7, N 7. — P. 1015–1023.
75. *Van Det N. F., van den Born J., Tamsma J. T.* et al. // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 49, N 4. — P. 1079–1089.
76. *Velussi M., Cemigoi A. M., Dapas F., De Monte A.* // *Diabet. Nutr. Metab.* — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 53–54.
77. *Vernier R. L., Steffes M. W., Sisson-Ross S., Mauer S. M.* // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 1070–1080.
78. *Wang A., Fan M. Y., Templeton D. M.* // *J. Cell. Physiol.* — 1994. — Vol. 159, N 2. — P. 295–310.
79. *Weigert C., Brodbeck K., Haring H. U.* et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 935–943.
80. *Yang C., Wu T., Huang C.* // *Am. J. Nephrol.* — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 384–390.
81. *Yard B. A., Kahlert S., Engelleiter R.* et al. // *Exp. Nephrol.* — 2001. — Vol. 9, N 3. — P. 214–222.
82. *Yokoyama H., Deckert T.* // *Diabet. Med.* — 1996. — Vol. 13, N 4. — P. 313–320.
83. *Yokoyama H., Hoyer P. E., Hansen P. M.* et al. // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1875–1880.

Поступила 07.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.5-002.44-009.85-02:616.379-008.64]-003.9

Н. А. Мыскина, А. Ю. Токмакова, М. Б. Анциферов

ПРОЦЕСС РЕПАРАЦИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

В последние 30 лет отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особенно в промышленно развитых странах, и распространенность его имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [3]. Основной причиной инвалидизации и гибели больных являются поздние осложнения этого заболевания. Среди них особенно важно выделить развивающийся синдром диабетической стопы (СДС), который определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести (Международное соглашение по диабетической стопе, Нидерланды, 1999 г.)

Распространенность язв при СД, по мнению разных авторов, составляет 4–15% [3, 4, 30], среди стационарных больных дефекты кожи нижних конечностей отмечаются в 6–20% случаев [12, 22, 28]. Их частота не зависит от типа диабета [2]. Хронические язвы стоп развиваются у 15% больных в течение жизни [23]. Продолжительность пребывания в стационаре этих пациентов превышает таковую больных без язв и составляет 6–14 нед [46], а затраты на лечение исчисляются десятками тысяч долларов.

Длительно незаживающие язвы в 85% случаев приводят к ампутациям из-за развития инфекции и гангрены, и у половины прооперированных больных через 5 лет имеются показания к проведению повторного оперативного вмешательства [10, 13, 46]. Известно, что трофические язвы склонны к рецидивированию, и частота рецидивов через 1, 3 и 5 лет составляет 44, 61 и 70% соответственно [8].

Необходимо подчеркнуть, что вовремя начатое лечение трофических язв в большинстве случаев позволяет предотвратить ампутацию [8, 10].

На процесс заживления язвенных дефектов при СД оказывает влияние множество факторов. Заболевание периферических сосудов и нейропатия являются основными причинами развития язв стоп и их замедленной эпителизации. Потеря чувствительности не только приводит к формированию язв, но и ухудшает заживление, поскольку пациенты не могут определить локализацию повреждения [5]. Нейропатия приводит к деформации стопы из-за дисбаланса между флексорами и экстензорами, что создает зоны повышенного давления на подошве. Известно, что у пациентов с СД имеются изменения в сосудах разного калибра, и это также вносит свой вклад в процесс замедления репарации ран. Высокий уровень гликемии, изменения функцию лейкоцитов, способствует присоединению ин-