

Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией

Гаврилова Н.А., Тищенко О.Е.

ФГУ МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова, Москва
(генеральный директор — проф. Х.П. Тахчиди)

Цель. Изучить влияние сулодексида (Вессел Дуэ Ф) на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) и диабетической ретинопатией (ДР).

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение сулодексидом 37 больных с СД и ДР. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа — 16 человек с неproлиферативной стадией ДР, 2 группа — 21 пациент с проproлиферативной стадией ДР. Для оценки функционального состояния эндотелия определяли уровень эндотелиальных факторов (sVCAM, эндотелин, оксид азота, t-PA, фактор Виллебранда) в сыворотке или плазме крови.

Результаты. Исследование исходного уровня эндотелиальных факторов у пациентов как с неproлиферативной, так и с проproлиферативной стадиями ДР показало достоверные изменения содержания эндотелина, оксида азота и sVCAM, свидетельствующие о дисфункции эндотелия, связанной с его альтерацией при ДР.

Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов после проведения курса лечения Вессел Дуэ Ф свидетельствовал о нормализации функции эндотелия при всех стадиях ДР, что сопровождалось усилением функциональной активности сетчатки.

Заключение. Проведенное исследование концентрации эндотелиальных факторов свидетельствует о позитивном влиянии сулодексида на состояние эндотелия у пациентов с ДР за счет коррекции выработки vasoактивных факторов (эндотелин, оксид азота) и стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки (t-PA).

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, дисфункция эндотелия, сулодексид, эндотелиальные факторы

The impact of sulodexide on the endothelial functional state in patients with diabetes mellitus and diabetic retinopathy

Gavrilova N.A., Tischenko O.E.

S.N. Fedorov Eye Microsurgery Research and Technology Complex, Moscow

Aim. To study effect of sulodexide (Vessel Due F) on the functional state of endothelium in patients with diabetic retinopathy.

Materials and methods. A total of 37 patients with DR were divided in 2 groups and treated with sulodexide. Group 1 comprised 16 patients with non-proliferative DR, group 2 included 21 patients with proproliferative DR. The functional state of endothelium was estimated from the plasma and serum levels of endothelial factors (sVCAM, endothelin, nitric oxide, t-PA, Willebrand factor).

Results. The measurement of the initial levels of endothelial factors in both groups revealed significant changes in endothelin, nitric oxide, and sVCAM suggesting disturbances of endothelial function due to DR. Sulodexide therapy normalized it regardless of DR stage and thereby improved functional activity of retina.

Conclusion. This study has demonstrated beneficial effect of sulodexide on endothelial function in patients with DR due to correction of the production of vasoactive factors (endothelin, nitric oxide) and stimulation of fibrinolytic activity of the vascular wall (t-PA).

Key words: diabetic retinopathy, sulodexide, endothelial dysfunction, endothelial factors

В развитии диабетической ретинопатии (ДР) значительную роль играет состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки. Существенное значение при этом имеет нарушение синтеза гепарансульфата — гликозаминогликана, входящего в состав базальной мембраны и образующего активный поверхностный слой клеток эндотелия сосудов сетчатки. При восполнении его содержания в структуре сосудов на ранних стадиях развития патологии возможно восстановление нарушенной проницаемости сосудистой стенки и предотвращение дальнейшего развития ее структурно-функциональных нарушений [1].

В последние годы появилось множество сообщений о применении в лечении васкулярных патологий, в том числе ассоциированных с сахарным диабетом (СД), препарата сулодексид (Вессел Дуэ Ф, «Alfa Wassermann») из группы гликозаминогликанов (ГАГ), состоящего из гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Сулодексид оказывает, прежде всего, выраженное ангиопротекторное действие — обладая тропизмом к сосудистой стенке и адсорбируясь в основном (90%) эндотелием, препарат восстанавливает плотность отрицательного электрического заряда базальной мембраны и целостность сосудистой стенки; антитромботическое действие — подавляет активированный фактор Ха, тромбин, стимулирует синтез

и секрецию простагландина I₂, снижает уровень фибриногена; фибринолитическое — активирует выделение тканевого активатора пламиногена (t-PA) и уменьшает содержание в крови ингибитора тканевого активатора пламиногена [2, 3].

Фармакологические свойства сулодексида и наличие успешных результатов его применения у пациентов с диабетической нефропатией (значительное снижение альбуминурии за счет восстановления зарядоселективных свойств базальной мембраны клубочков) [4–6] позволили сделать предположение о возможности использования данного препарата у больных с ДР. Установлено, что лечение сулодексидом пациентов с ранними стадиями ДР позволяет скорректировать у них проявления микрососудистых нарушений. У пациентов с проproлиферативной ДР применение препарата в комплексе с проведением лазерной коагуляции оказывает положительный и стойкий (при повторяющихся курсах лечения) эффект [7, 8].

Цель нашей работы — изучить влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных с ДР.

Исследование функционального состояния эндотелия сосудистой стенки на современном этапе развития науки стало возможным на основании определения содержания в крови биологически активных субстанций, синтезируемых в эндоте-

Таблица 1

Эндотелиальные факторы в сыворотке или в плазме крови больных с ДР							
Показатель	Контроль n = 25	1 группа, n=16			2 группа, n=21		
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
			1 сутки	ч/з 1 мес.		1 сутки	ч/з 1 мес.
Эндотелин, фмоль/л	0,44±0,03	0,62±0,04*	0,53±0,03*†	0,49±0,02†	0,85±0,1*	0,62±0,04*†	0,5±0,04†
NO, ммоль/л	12,8±0,1	15,8±0,1*	13,21±0,3†	13,1±0,2	5,4±0,1*	9,15±0,3*†	8,42±0,3*
t-PA, нг/мл	3,1±0,1	2,9±0,2	3,1±0,2	2,8±0,2	1,6±0,15*	2,9±0,22†	2,78±0,11*
sVCAM, нг/мл	1073±28,2	1770±20,2*	1750±25,4*	1715±26,2*	1850±20,6*	1900±32,4*	1916±26,3*

* - $p < 0,05$ - достоверность различий с контролем

† - $p < 0,05$ - достоверность различий до и после лечения

лиальных клетках [3]. К таким эндотелиальным факторам относят sVCAM – поверхностная молекула адгезии, эндотелин, оксид азота (NO), t-PA – тканевой активатор плазминогена и фактор Виллебранда.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 37 больных СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) в возрасте от 21 до 46 лет. Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 16 человек с непролиферативной (I) стадией, вторую – 21 пациент с препролиферативной (II) стадией ДР. В настоящее исследование не были включены пациенты с пролиферативной стадией ДР и выраженными пролиферативными изменениями глазного дна, чтобы исключить риск ухудшения состояния глазного дна. Контрольную группу составили 25 человек, не страдающих СД. Такой выбор контрольной группы обусловлен тем, что главной целью настоящего исследования был анализ содержания эндотелиальных факторов до и после лечения сулодексидом ДР по сравнению с нормой. Курс лечения Вессел Дуэ Ф – первые 14 дней внутримышечное введение по 2 мл – 600 LRU, далее – 30 дней внутрь, в капсулах по 500 LRU.

Больных обследовали до и после лечения с помощью общепринятых в офтальмологии методик. Для детальной оценки состояния сосудов сетчатки всем пациентам проводился цифровой анализ глазного дна и определялись сосудистые характеристики [9, 10].

Для оценки функционального состояния эндотелия определяли уровень эндотелиальных факторов в сыворотке или плазме крови на микропланшетном фотометре «Anthos» (Австрия). Исследовались следующие эндотелиальные факторы:

sVCAM – поверхностная молекула адгезии, способствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, синтезируется только эндотелием, продукция увеличивается при нарушении функционального состояния эндотелия; фактор исследовался иммуноферментным методом с использованием наборов «Bender MedSystems» (Австрия);

эндотелин – вазоконстриктор, обладает протромбогенными свойствами, является стимулятором сосудистого фактора роста, вырабатывается в условиях низкого сдвигового напряжения на внутренней стороне эндотелиальных клеток сосудистой стенки; исследовался иммуноферментным методом с использованием наборов «Biomedica» (Австрия);

оксид азота – эндотелиальный фактор релаксации – вазодилатор, обладает антитромбогенными свойствами, ингибирует патологический рост сосудов, тормозит процессы воспаления, проявляет антиоксидантные свойства, синтез нарушается при повреждении и дисфункции эндотелиальных клеток; исследовался колориметрическим методом с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм;

t-PA – тканевой активатор плазминогена – антитромбогенный фактор активирует плазминоген, связанный с фибрином,

запуская фибринолиз в тромбах; исследовался иммуноферментным методом с использованием наборов «Bender MedSystems» (Австрия);

фактор Виллебранда – фактор, обладающий протромбогенными свойствами, опосредует адгезию тромбоцитов к эндотелию; определялся фотоколориметрическим методом.

Для исследования коагуляционного звена системного гемостатического потенциала определяли тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и количество фибриногена на одноканальном коагулометре «Clot-1A» с использованием наборов «HemoStat». Процессы ретракции и фибринолиза оценивали электрокоагулографическим методом.

Результаты

Исследование исходного уровня эндотелиальных факторов у пациентов с **непролиферативной стадией ДР** (первая группа) показало достоверное увеличение содержания эндотелина, NO и sVCAM, $p < 0,05$ (табл. 1). Это свидетельствовало о повышенной функциональной активности эндотелия, связанной, очевидно, с его альтерацией при непролиферативной ДР и проявляющейся изменением сосудистого тонуса (как спазмом (эндотелин), так и дилатацией (NO₂)) и ухудшением реологии крови (повышенной адгезией лейкоцитов и тромбоцитов за счет повышения sVCAM).

Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов после проведения курса лечения Вессел Дуэ Ф показал, что у пациентов первой группы сразу после лечения достоверно снизился практически до нормальных значений уровень NO и эндотелина. Остальные показатели достоверно не изменились. Через месяц после окончания курса лечения уровень NO сохранялся на достигнутом уровне, уровень эндотелина продолжал снижаться. Такая динамика показателей свидетельствовала о нормализации функции эндотелия у пациентов с непролиферативной стадией ДР после курса лечения препаратом Вессел Дуэ Ф.

Исследование исходного уровня эндотелиальных факторов у пациентов с препролиферативной стадией ДР (вторая группа) показало достоверное увеличение содержания эндотелина и sVCAM, а также снижение содержания NO и t-PA ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о дисфункции эндотелия, обусловленной выраженной альтерацией эндотелиальных клеток при препролиферативной стадии ДР и проявляющейся изменением сосудистого тонуса (как спазмом (эндотелин), так и дилатацией (NO)) и ухудшением реологии крови (повышенной адгезией лейкоцитов и тромбоцитов за счет повышения sVCAM).

Сразу после лечения Вессел Дуэ Ф у пациентов наметилась тенденция к нормализации показателей – достоверно увеличилось содержание NO и t-PA, через месяц их уровень незначительно снижился ($p > 0,05$). Исходно повышенный уровень эндотелина достоверно снижился, так же, как и в первой группе

($p < 0,05$). Уровень содержания растворимой адгезивной молекулы sVCAM в процессе лечения не изменился (табл. 1).

Как и у пациентов с непролиферативной стадией ДР, у пациентов с препролиферативной стадией ДР динамика содержания эндотелиальных факторов свидетельствовала об улучшении функции эндотелия после курса лечения препаратом Вессел Дуэ Ф.

Как показало исследование коагуляционного звена системного гемостатического потенциала, сулодексид не оказывал существенного влияния на систему гемостаза у пациентов с ДР — на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции после проведения лечения наблюдалась тенденция к некоторому ее снижению.

Объективная оценка состояния сетчатки по данным электроретинографии через месяц после лечения выявила у пациентов первой и второй групп повышение биоэлектрической активности процессов в наружных слоях сетчатки соответственно в 69% (11 человек) и 62% (13 человек) случаев. Повышение биоэлектрической активности сетчатки сохранялось на достигнутом уровне в течение 4–6 месяцев и свидетельствовало об улучшении функциональной активности сетчатки.

По результатам цифрового анализа состояния сосудов глазного дна у пациентов с ранними стадиями ДР (первая группа)

через 2–3 месяца после лечения наблюдалось уменьшение показателей амплитуды, частоты и извилистости толщины артериол, что свидетельствовало о некотором регрессе сосудистой патологии. У пациентов второй группы результаты проведения лечения выражались в постепенной резорбции геморрагий и экссудата без последующих рецидивов в течение 4–6 месяцев.

Заключение

При СД в условиях гипергликемии, дислипидемии, окислительного стресса возникает эндотелиальная дисфункция, нарушается баланс эндотелиальных факторов — увеличивается выработка вазоконстрикторов и уменьшается синтез вазодилаторов. Проведенное исследование концентрации эндотелиальных факторов свидетельствует о позитивном влиянии сулодексида на состояние эндотелия у пациентов с ДР за счет коррекции выработки вазоактивных факторов (эндотелин, оксид азота) и стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки (t-PA).

Отсутствие достоверных изменений коагуляционного звена системного гемостатического потенциала говорит о минимальном риске каких-либо осложнений со стороны системы гемостаза при применении сулодексида.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленкя Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М., 2001. — 176с.
2. Strojil J. Sulodexid // Remedia. — 2006. — №16. — P.376–381.
3. Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in type 1 diabetes mellitus // Diabetic Medicine — 1998. — № 15. — P. 634–642.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблшинг, 2000. — 240с.
5. Воронцов А.В., Дедов И.И., Шестакова М.В. Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 5. — С. 14–18.
6. Залевская А.Г., Астамирова Х.С., Карпова И.А., Попова С.Г. Опыт применения сулодексида в терапии диабетической нефропатии // Тер. архив. — 1998. — №3. — С. 71–74.
7. Rubbi F. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy // Minerva Cardioangiol. — 2000. — P.48.
8. Ищенко И.М., Миленкя Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // Фарматека. — 2009. — №3. — С. 82–86.
9. Бранчевский С.Л., Гаврилова Н.А., Ильясова Н.Ю., Храмов А.Г. Система цифрового анализа для диагностики сосудистой патологии глазного дна // Вестн. офтальмологии. — 2003. — № 5. — С. 37–40.
10. Гаврилова Н.А., Шпак А.А., Шилкин Г.А., Руднева М.А., Панкова О.П., Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Ярцева Н.С., Григорьянц Т.Н., Ланевская Н.И. Метод диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии // Окулист. — 2003. — № 10. — С. 22–23.

Гаврилова Наталья Александровна д.м.н., ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва
E-mail: n.gavrilova@mail.ru

Тищенко Ольга Евгеньевна к.м.н., ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва