

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ

О. А. Захарьина, А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющимися темпами роста числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных. С каждым годом количество больных увеличивается на 6–7 %, и на сегодняшний день их численность составляет от 2 до 4 % всего населения земного шара. В нашей стране, по данным официальной статистики Минздрава РФ, СД страдает более 2 млн человек, причем ежегодно регистрируется до 200 тысяч новых случаев этого заболевания, из которых 88 % составляют больные СД 2-го типа [5].

При СД имеет место универсальная ангиопатия – поражение сосудов разного калибра, строения и локализации. Диабетическая микроангиопатия характеризуется поражением сосудов небольшого калибра (артериолы, вены, капилляры). Наиболее значимыми клиническими формами являются диабетическая ретинопатия и нефропатия. Диабетической макроангиопатией называется поражение крупных сосудов при СД. В клинической практике наибольшее значение имеют: поражение сосудов сердца (ишемическая болезнь сердца), поражение сосудов мозга (острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения), поражение периферических артерий нижних конечностей. Длительное время велись дебаты о специфичности проявлений ангиопатии при СД 1-го и 2-го типа. В настоящее время достаточно убедительны свидетельства, что базовые патофизиологические механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию ангиопатии, одинаковы при обоих типах СД. Однако при СД 2-го типа имеют место дополнительные предсуществующие факторы повреждения, такие как ожирение, дислипидемия, гиперурикемия и др. [7].

Гипергликемия является пусковым моментом развития диабетической ангиопатии. Повреждающее воздействие на микроциркуляторное русло осуществляется за счет акти-

вации целого ряда биохимических процессов, таких как неферментативное гликозилирование белков, окислительный стресс, активирующий протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов. Так *Node K* и соавторы [14] показали, что постпрандиальная гипергликемия является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий. Наиболее крупным исследованием, подтвердившим возможность предотвращения развития диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа при идеальной компенсации углеводного обмена, явилось исследование DCCT, у больных СД 2-го типа – исследование UKPDS. В последнем было показано, что снижение *HbA1c* на 1 % связано с уменьшением риска инфаркта миокарда на 14 %, атеросклероза периферических сосудов на 43 % и инсульта на 12 % [5]. Сегодня не вызывает сомнения необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести диабетической ангиопатии. Компенсация углеводного обмена, играющая ключевую роль на начальных стадиях заболевания, продолжает сохранять свое значение даже на далеко зашедших стадиях осложнений.

Хроническая гипергликемия активирует гиперфильтрацию и **внутриклубочковую гипертензию**, вызывая вначале функциональные, а затем структурные изменения в почках, протекающие бессимптомно и приводящие к появлению микроальбуминурии (МАУ). Длительное воздействие мощного гидравлического пресса («shear stress») инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, начальным склеротическим процессам, нарушению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка. Другим важным открытием было определение сверхвысокой активности локальной **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** (РААС) при СД. Установлено, что локальная почечная концентрация

ангиотензина II (АТ II) в 1000 раз превышает его содержание в плазме [13]. Механизмы патогенного действия АТ II при СД обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках АТ II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани опосредованно через выброс цитокинов и факторов роста [7]. Однако гипергликемия не единственный фактор, ответственный за развитие осложнений на уровне сосудов различного калибра.

Гиперлипидемия – другой метаболический фактор прогрессирования диабетической ангиопатии, которая характеризуется повышением содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2]. Установлено существование полной аналогии между процессом формирования гломерулосклероза и атеросклеротической бляшки сосудистой стенки. Этому способствует структурное сходство мезангиальных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий. Окисленные ЛПНП, ростовые факторы и цитокины увеличивают синтез компонентов мезангиального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков. Кроме того, липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, могут повреждать и клетки почечных канальцев [7].

Неферментативное гликозилирование белков – это реакция между глюкозой и лизинными аминокислотными остатками циркулирующих или структурных белков, не требующая присутствия специфических ферментов [18]. Процесс неферментного гликозилирования белков проходит несколько этапов: вначале образуются обратимые продукты гликозилирования (основания Шиффа), затем слабо обратимые – продукты Амадори и, наконец, – необратимые конечные продукты гликозилирования (КПГ). Как обратимые, так и необратимые продукты гликозилирования оказывают неблагоприятное воздействие на почки. Продукты Амадори нарушают внутривисцеральную гемодинамику, способствуя поддержанию гиперфильтрации [19]. Однако наибольшее повреждающее действие оказывают необратимые КПГ, изменяющие структуру и метаболизм ос-

новных белков организма (коллагена, миеллина, ДНК). КПГ образуются в организме больного СД очень быстро – в течение нескольких месяцев. В дальнейшем даже строгая компенсация СД не способна устранить эти продукты.

Гликозилирование структурных белков базальной мембраны клубочков и мезангия приводит к нарушению их конфигурации, потере зарядо- и размероселективности базальной мембраны клубочков, торможению метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, что сопровождается увеличением объема мезангиального матрикса и утолщением базальных мембран сосудов. Гепарансульфат (ГС) сосудистой стенки участвует в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивает антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток [10]. При гипергликемии снижается активность ферментов, отвечающих за сульфатирование ГС. Неполноценно сульфатированные цепочки ГС, встраиваясь в базальную мембрану клубочка (БК), не обеспечивают достаточного отрицательного заряда, что приводит к потере зарядоселективных свойств клубочкового фильтра и проникновению альбумина через БК. В свою очередь неполноценно сульфатированные цепочки ГС на эндотелии других сосудов также приводят к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции [6].

Установлено также, что КПГ реагируют с эндотелиальными и макрофагальными клетками, вызывая их повреждение. Повреждение эндотелиальных клеток способствует повышению проницаемости эндотелиального барьера для низкомолекулярных веществ, а также выбросу прокоагулянтных факторов, что провоцирует тромботическую окклюзию капилляров и развитие коагулопатий. Макрофагальные клетки участвуют в захвате и поглощении продуктов гликозилирования, при этом выбрасывая в ткани цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1), которые в свою очередь провоцируют склеротические изменения тканей [20].

Расшифрован механизм экспрессии генов под влиянием КПГ. Вначале указанные соединения связываются со специфическими КПГ-рецепторами, локализованными на моноцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках, которые опосредуют трансдукцию этого сигнала посредством увеличения образования свободных

радикалов кислорода. Последние в свою очередь активируют транскрипцию ядерного NF- κ B фактора-регулятора экспрессии многих генов, отвечающих на различные повреждения. Это специфическое, активирующее экспрессию различных белков, действие КПП может быть прервано или заблокировано применением антител к рецепторам КПП или антител к КПП [2].

Циркулирующие в крови КПП влияют на липидный обмен. С одной стороны, они вызывают перекисное окисление липидов, с другой стороны – их гликозилирование. Процесс гликозилирования липидов нарушает их биологическую активность, транспорт в клетки и расщепление. Это приводит к тому, что в клетки продолжает поступать холестерин ЛПНП, несмотря на перенасыщение клеток холестерином. Кроме того, гликозилированный коллаген сосудов приобретает способность связывать в три раза большее количество ХС-ЛПНП, чем коллаген здоровых людей. *Walcher D.* и соавт. установили, что при связывании КПП с рецептором для КПП (RAGE) происходит выделение провоспалительных медиаторов в различных типах сосудистых клеток, что вызывает различные микрососудистые и макрососудистые осложнения. В исследованиях на животных было показано, что разрыв взаимодействия КПП с их рецептором уменьшает патологические изменения и развитие бляшки, дефицит рецепторов КПП в аполипопротеине Е у мышей-двойников уменьшает развитие атеросклероза при СД [17].

Полиоловый путь обмена глюкозы – это превращение глюкозы в сорбитол при участии фермента альдозоредуктазы. Метаболизм глюкозы по полиоловому пути происходит преимущественно в тех органах и тканях, которые не требуют присутствия инсулина для проникновения глюкозы в клетки. К таким тканям относятся нервные волокна, хрусталик, эндотелий сосудов и клетки почечных клубочков. В результате в этих тканях накапливается сорбитол и одновременно истощаются запасы внутриклеточного миоинозитола. Подобные биохимические изменения приводят к нарушению внутриклеточной осморегуляции, отеку ткани и развитию микрососудистых осложнений. Основная масса исследований свидетельствует о ведущей роли полиолового пути обмена глюкозы в развитии диабетической полинейропатии и ретинопатии [3]. Нарушение функции

периферических нервов и повышение скорости клубочковой фильтрации, которая наблюдается у животных с различными моделями диабета, нормализуется после назначения таким животным сорбинала – ингибитора альдозоредуктазы. Однако применение ингибиторов альдозоредуктазы для лечения поздних осложнений СД не сопровождается столь значительными положительными эффектами, которые выявляются у диабетических животных [2].

Прямая глюкозотоксичность связана с активацией фермента протеинкиназы С. Этот фермент в норме регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, апоптоз, синтез вещества базальной мембраны сосудов, активность тканевых факторов роста [11]. В условиях гипергликемии при СД происходит выраженная активация протеинкиназы С и, следовательно, активируются все контролируемые этим ферментом процессы: повышается проницаемость сосудистых стенок, ускоряются процессы склерозирования тканей, нарушается внутриорганическая гемодинамика. Повышение активности протеинкиназы С в условиях гипергликемии сопровождается также и активацией процессов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическими эффектами. В исследованиях последних лет отмечено участие острофазовых воспалительных маркеров в патогенезе повреждения сосудистой стенки при СД. У пациентов с СД имеется субклиническое хроническое воспаление [1, 8, 15], которое не зависит от клинической манифестации макро- и микрососудистых осложнений, курения или других традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [16].

Для больных СД характерно наличие диффузной **генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия**. Гипергликемия, дислипидемия, системная и внутриклубочковая гипертензия, цитокины могут вызывать глубокое повреждение сосудистого эндотелия, способствуя инициации и прогрессированию диабетической ангиопатии. *Mario Romano* и соавт. установили, что эндотелиальная дисфункция представлена на ранней и, в некоторых случаях, обратимой стадии у пациентов с СД 1-го типа и коррелирует с начальной воспалительной реакцией [32]. Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к нарушению синтеза оксида азота, формированию

большого количества легко окисляемых «малых, плотных» ЛПНП, появлению «активных» макрофагов, провоцирующих воспалительные реакции, усугубляющих окислительный стресс, распад атеросклеротических бляшек и стимулирующих тромбообразование [33, 34]. Zimmerman M. A. и соавторы предположили [35], что воспалительный ответ, ответственный за деструкцию β -клеток может способствовать хроническому повреждению сосудистого эндотелия, возникающему еще до развития гипергликемии. Гиперпродукция эндотелиальными клетками различных факторов роста в ответ на воздействие гликозилированных белков или цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и других) ускоряет процессы пролиферации клеток, что ведет к прогрессированию как атеросклероза, так и гломерулосклероза при СД.

Кроме того, эндотелий сосудов помимо vasoактивных факторов вырабатывает множество биологически активных веществ, участвующих в процессах внутрисосудистой коагуляции: фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор тромбомодулин. Нарушение продукции этих факторов эндотелием может способствовать тромбообразованию и высокой агрегационной активности тромбоцитов, наблюдаемой при СД [36].

Таким образом, диабетическая ангиопатия – это сложный процесс, включающий различные механизмы развития. Лечение и профилактика сосудистых осложнений СД заключается в воздействии на основные моменты патогенеза диабетической ангиопатии.

Профилактика диабетической ангиопатии предусматривает:

- 1) хороший гликемический контроль, достижение индивидуальных целевых значений *HbA1c*;
- 2) использование ИАПФ или АРА;
- 3) комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого давления;
- 4) коррекция дислипидемии (статины – препараты выбора);
- 5) избегать применения нефротоксических средств;
- 6) антитромбоцитарная терапия показана всем больным СД старше 40 лет с повышенным сердечно-сосудистым риском [29].

ЛЕЧЕНИЕ

1. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Целесообразность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) определяется рено- и кардиопротекторными эффектами независимо от влияния на системную гемодинамику. ИАПФ являются препаратами первого ряда для больных СД 1-го типа, начиная с самых ранних стадий. Три крупнейших исследования (IRMA2, IDNT, RENAAL) по применению АРА у больных СД 2-го типа с патологией почек позволяют говорить об их преимуществе в качестве препаратов выбора, что получило отражение в общих рекомендациях ADA по контролю АГ.

В настоящее время применяются следующие препараты: каптоприл 25 мг 3 раза в день, эналаприл 5–10 мг 1–2 раза в день, лизиноприл 10 мг 1–2 раза в день, рамиприл 2,5–5 мг 1–2 раза в день, периндоприл 5–10 мг 1–2 раза в день, фозиноприл 5–10 мг 1–2 раза в день, трандолаприл 2–4 мг 1 раз в день.

Однако длительное (более 25 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от их применения развивается у 50 % больных с ДН. При изучении этого вопроса оказалось, что существуют другие альтернативные пути образования АТ II, контролируемые хиамазой, катепсином G, тонином и др. При активации этих ферментов наступает так называемый эффект ускользания от действия ИАПФ, т. е. снижение его антигипертензивного и антипротеинурического действия, поскольку синтез АТ II сохраняется. Другими причинами неэффективности ИАПФ как нефропротекторов может быть злоупотребление поваренной солью и генетическая детерминированность. Неполная блокада РААС может быть ответственна за прогрессирование почечной и кардиальной патологии, поскольку не обеспечивает оптимальной органопротекции. При изучении концентрации гормонов РААС у больных, длительно получавших ИАПФ, удалось установить, что феномен ускользания клинически начинает проявляться при сохранении концентрации АТ II в крови более 50 пг/мл. При подавлении секреции АТ II до 50 пг/мл и менее сохраняется высокая нефро- и кардиопротективная эффективность ИАПФ. В противном случае требовалась коррекция терапии и переход на альтернативные препараты (АРА) [7].

В настоящее время применяются следующие препараты АРА: валсартан 80–160 мг в сутки, ирбесартан 150–300 мг в сутки, кандесартан 8–16 мг в сутки, лозартан 50–100 мг в сутки, телмисартан 40–160 мг в сутки, эпросартан 400–800 мг в сутки.

Новый класс препаратов – прямые ингибиторы ренина – демонстрируют эффективность в блокаде РААС и вселяют надежду на возможность длительной нефропротекции при СД без феномена ускользания. Представителем этого класса является алискирен, который назначают в дозе 150–300 мг 1 раз в сутки.

2. Коррекция дислипидемии

Статины следует назначать всем пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадии, имеющим десятилетний сердечно-сосудистый риск более 20 %. В настоящее время применяются следующие препараты: правастатин 10–40 мг в сутки, симвастатин 10–80 мг в сутки, аторвастатин 10–80 мг в сутки, розувастатин 10–40 мг в сутки.

Механизм их действия – угнетение синтеза холестерина в печени и увеличение числа и активности ЛПНП-рецепторов печеночных клеток, что способствует усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению в плазме крови концентрации холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП. Параллельно повышается уровень антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП. Нормализация липидного спектра приводит к замедлению прогрессирования и регрессированию коронарного атеросклероза (исследования GISSI, MARS, PLAC-I, REGRESS). Статины стабилизируют «нестабильные» атеросклеротические бляшки, повышают продукцию NO, тем самым увеличивая дилатацию коронарных сосудов. Статины обладают также и противовоспалительным эффектом, подавляя образование молекул адгезии, тормозя прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижая секреторную активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке и др. [31].

Нужно сказать, что аторвастатин наиболее часто упоминается при обсуждении случаев неблагоприятного воздействия статинов на показатели углеводного обмена как у больных СД, так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием [38].

В 2010 г. были опубликованы данные рандомизированного плацебо-контролируемого

исследования, в котором оценивалось влияние 2-месячной терапии аторвастатином в дозах 10–80 мг/день на уровень инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, липопротеинов и апопротеина В в плазме крови по сравнению с плацебо у больных с гиперхолестеринемией. Оказалось, что несмотря на значительное снижение уровня холестерина ЛПНП и аполипопротеина В, терапия аторвастатином повышала тощаковый уровень инсулина и гликированного гемоглобина на фоне повышения инсулинорезистентности и нарастания случайной гликемии у больных с гиперхолестеринемией [40].

В крупномасштабном рандомизированном контролируемом исследовании *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation in Myocardial Infarction* (PROVE-IT), было впервые проведено сравнение влияния на показатели гликемического контроля двух статинов: аторвастатина и правастатина. По сравнению с лицами, получавшими правастатин, больные, получавшие аторвастатин, имели более высокий риск увеличения $HbA1c > 6,0 \%$ при исходном $HbA1c < 6,0 \%$ вне зависимости от отсутствия или наличия СД; суммарный риск составлял 1,84 (95 % ДИ – 1,52–2,22). Это могло указывать на то, что аторвастатин увеличивает риск нарушений углеводного обмена больше, чем правастатин.

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их гидро- и липофильностью [38]. Большинство статинов: ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин относятся к группе липофильных, т. е. гидрофобных веществ. Правастатин, розувастатин – гидрофильные. В результате липофильные статины имеют возможность оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии ГЛЮТ-4 и дисрегулируя ГЛЮТ-1 в жировой ткани [41]. Это способствует снижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетку и чувствительности к инсулину, что может вызвать возникновение нарушений толерантности к глюкозе. Кроме того, статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуя на β -клетку поджелудочной железы путем угнетения глюкозостимулируемого увеличения свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого

иона. Показано, однако, что снижение секреции инсулина происходит в основном при применении высоких доз липофильных, но не гидрофильных статинов по механизму угнетения ГМГ-СоА или цитотоксичности.

Таким образом, статины достоверно уменьшают сердечно-сосудистые осложнения СД 2-го типа; при их применении необходимо стремиться достигнуть целевых параметров липидемии, однако обязательно нужно контролировать уровень глюкозы в крови и помнить, что у пожилых людей, женщин и лиц с высоким риском развития СД 2-го типа специфическая осторожность при применении статинов крайне необходима. Желательно использовать гидрофильные статины, например правастатин и розувастатин. В настоящее время они являются самыми безопасными в отношении возможной дисрегуляции углеводного обмена, особенно при СД.

Данные, полученные *Ganesaratnam K.* [21] с соавторами, подтверждают, что активаторы PPAR α -рецепторов, **фибраты**, блокируют альдозредуктазу, т. е. снижают продукцию сорбитола, который вызывает отек клеток. Установлено, что фенофибрат улучшает эндотелийзависимую сосудистую реактивность и снижает окислительный стресс через активацию PPAR α -рецепторов, что приводит к улучшению эластических свойств и микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II и повышению синтеза NO. Ряд исследований продемонстрировали способность фенофибрата, активирующего PPAR α -рецепторы, снижать концентрацию провоспалительных факторов в плазме крови (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) [22].

В исследовании FIELD выявлена уникальная способность фенофибрата Трайкор снижать прогрессирование диабетической ретинопатии, нефропатии и ампутации стопы вне зависимости от изменений в липидограмме или их отсутствия. Большинство пациентов (более 70 %) с СД 2-го типа на момент включения в исследование FIELD имели нормальную липидограмму, однако прием Трайкора на 79 % снизил прогрессирование уже имеющейся ретинопатии, либо предупредил ее развитие у пациентов без ретинопатии. Также Трайкор привел к снижению на 79 % необходимости в проведении лазерной фотокоагуляции по поводу диабетической ретинопатии. Применение данного препарата

позволило снизить почти в 2 раза ампутации стоп [23]. Недавно были опубликованы результаты исследования ACCORD Eye, которые показали, что через четыре года наблюдения замедление прогрессирования ретинопатии на фоне приема фенофибрата составило 40 %, причем эффективность фенофибрата не зависела от выраженности гликемии [24, 25]. Трайкор применяется в дозировке 145 мг 1 раз в сутки.

3. Антитромбоцитарная терапия

Первичная профилактика ацетилсалициловой кислотой (АСК) (75–150 мг/сутки) показана больным СД старше 40 лет с повышенным сердечно-сосудистым риском (≥ 20 %).

Вторичная профилактика АСК (75–150 мг/сутки) показана больным СД с ИБС.

Пациентам с СД, перенесшим инфаркт миокарда или хирургическое лечение ИБС, показана комбинированная антитромбоцитарная терапия аспирином 75–162 мг в сутки с клопидогрелем 75 мг в сутки на срок 1–12 месяцев.

Больным с доказанной аллергией к АСК можно вместо нее назначать клопидогрель (75 мг/сутки).

Терапия АСК не рекомендуется больным СД моложе 30 лет из-за недостатка данных в этой категории больных [29].

Установлена положительная корреляция между уровнем гиперагрегации тромбоцитов и степенью выраженности ретинопатии. Изменения функциональной активности тромбоцитов наблюдаются еще до развития клинической картины ретинопатии. Повышенная агрегация кровяных пластинок влечет за собой усиление микросвертывания, приводит к изменению реологических свойств крови: увеличению вязкости крови, затруднению кровотока в микрососудах, способствует пристеночному тромбообразованию. Патологическая внутрисосудистая агрегация тромбоцитов обуславливает развитие микротромбов в терминальном русле сердечно-сосудистой системы, создавая очаги ишемий в сетчатке, почках и др. органах и тканях, что является предпосылкой развития ангиопатий. Данные флюоресцентных ангиографических исследований свидетельствуют о том, что первые проявления диабетической ретинопатии выражаются в окклюзии капилляров тромбоцитарными агрегантами. Нарушение функции тромбоцитов у больных СД связано в значительной степени с нарушением обмена простагландинов, медирующих

агрегацию кровяных пластинок. Длительно существующий СД сопровождается нарушением образования сосудистой стенкой простагландинов и повышенной продукцией тромбоксана А₂. Образование внутрисосудистых тромбов связывают с расстройством синтеза простагландина в поврежденной стенке, что приводит к дисбалансу в активности дезагрегирующего фактора эндотелия и стимуляторов тромбоцитарного происхождения. Нарушение баланса простагландин — тромбоксан А₂ является биохимической основой фактора риска СД в развитии атеросклероза и ИБС. В связи с вышеизложенным достаточно обоснованными представляются усилия, направленные на предупреждение развития микро- и макроангиопатий путем воздействия на нарушенную функцию кровяных пластинок. В этом плане заслуживает внимания группа препаратов, снижающих адгезивность и агрегацию тромбоцитов: аспирин (ацетилсалициловая кислота), дипиридамол, тиклопидин, клопидогрель [30].

4. Особенности пероральной сахароснижающей терапии.

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [29], на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП) допустимо применение различных сахароснижающих препаратов. При ХБП III–V стадии допустимо назначение следующих препаратов:

Гликлазид и гликлазид МВ 30–320 мг в сутки при ХБП 1–4

Глимепирид 1–6 мг в сутки при ХБП 1–3

Гликвидон 15–120 мг в сутки при ХБП 1–4

Глипизид и глипизид ГИТС 5–40 мг в сутки при ХБП 1–4

Репаглинид 0,5–16 мг в сутки при ХБП 1–4

Натеглинид 60–360 мг в сутки при ХБП 1–3

Пиоглитазон 15–45 мг в сутки при ХБП 1–4

Росиглитазон 4–8 мг в сутки при ХБП 1–4

Ситаглиптин 25–100 мг в сутки при ХБП 1–3

Вилдаглиптин 50–100 мг в сутки при ХБП 1–3

Саксаглиптин 2,5–5 мг в сутки при ХБП 1–4

Эксенатид 5–20 мкг в сутки при ХБП 1–3

Инсулины – в зависимости от потребности при ХБП 1–5.

В последнее время появились данные о кардиопротективном и антиатерогенном действии Амарила: в исследовании *Koshihara K. et al.* [26] было отмечено снижение таких маркеров кардиоваскулярного риска, как IL-6, CRP, TNF- α

у больных, получавших Амарил в ходе 28-недельного сравнительного исследования с глибенкламидом. Антиатеросклеротический эффект препарата проявляется также в положительном влиянии на липидный обмен [27] и в повышении продукции NO эндотелием [28].

5. Гликозаминогликаны (Сулодексид)

Антикоагуляционное действие проявляется за счет сродства к кофактору II гепарина, который инактивирует тромбин. Механизм антитромботического действия связан с подавлением активированного X фактора, с усилением синтеза и секреции простагландина (ПГ₂), со снижением уровня фибриногена в плазме крови. Профибринолитическое действие обусловлено повышением в крови уровня тканевого активатора плазминогена и снижением содержания его ингибитора. Ангиопротективное действие связано с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов, с восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов. Кроме того, препарат нормализует реологические свойства крови за счет снижения уровня триглицеридов (стимулирует липолитический фермент – липопротеинлипазу, гидролизующую триглицериды, входящую в состав ЛПНП). Эффективность применения препарата при диабетической нефропатии определяется способностью сулодексида уменьшать толщину базальной мембраны и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума.

Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения 600 ЛЕ или внутривенного введения болюсно или капельно, предварительно растворив в 15–200 мл физиологического раствора, в течение 15–20 дней. Затем, в течение 30–40 дней, терапию следует продолжить, принимая препарат внутрь: назначают по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день в перерыве между приемами пищи.

6. Тиоктовая, или α -липоевая, кислота снижает количество реактивных карбонильных интермедиатов, улучшает активность редуктазы, что приводит к уменьшению образования КПП, следовательно, к снижению инициации и скорости прогрессирования сосудистых осложнений СД [2].

Лечение начинают с в/в введения 300–600 мг на физиологическом растворе 1 раз в день в течение 2–4 недель, затем внутрь – по 300–600 мг 1 раз в сутки 1–3 месяца.

7. Подавление воспаления, играющего важную роль в инициации почечной патологии, возможно на ранних стадиях. Рапамицин, используемый в основном как иммуносупрессор, в эксперименте способствует уменьшению тубулярной дилатации, интерстициального объема и отложению коллагена. Близкие эффекты наблюдаются при введении ингибиторов нуклеарного фактора (NF)- κ B. TGF- β является важнейшим активатором синтеза экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Для подавления его фиброгенной активности в эксперименте используют костный морфогенный протеин 7 (BMP 7), фактор роста гепатоцитов (HGF), ингибитор ALK5-опосредованного Smad3, моноклональные антитела. BMP 7 у крыс со стрептозотоциновым диабетом снижает протеинурию, воспаление, выраженность склероза клубочков и интерстиция, предупреждает уменьшение числа подоцитов. Описан антифибротический потенциал HGF, приводящий к замедлению развития гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза у мышей с диабетом. Кроме того, HGF стимулирует клеточную регенерацию, снижает воспаление, активацию NF- κ B. Ведутся исследования ингибитора ALK5-опосредованного Smad3, предупреждающего каскад действий TGF- β . Рубоксистаурин – ингибитор протеинкиназы C –

способствует сохранению функции почек путем снижения гломерулосклероза, интерстициального фиброза, тубулярной атрофии [12]. Эти данные нуждаются в дальнейшем изучении, учитывая очень сложный регуляторный путь реакций с участием протеинкиназы C, прежде чем рубоксистаурин будет причислен к традиционной нефропротективной терапии.

Использование антагонистов рецепторов к факторам роста – перспективное направление антифибротической терапии. Однако выраженность побочных эффектов при длительном применении требует проведения дальнейших исследований для повышения ее безопасности. Предполагаемый эффект активаторов кининовых рецепторов связан с уменьшением отложения коллагена, интерстициального моноцитарно-макрофагального накопления, экспрессии хемоаттрактантных пептид-1 моноцитов, клеточного апоптоза. Ингибция рецепторов коллагена DDR1 блокирует систему взаимодействия с ЭЦМ, а также промежуточное звено в воспалительном ответе, подавляя созревание и дифференцировку моноцитов и макрофагов [7].

Таким образом, профилактика и лечение диабетической ангиопатии является комплексной задачей, включающей антигипертензивную, гиполипидемическую, антитромбоцитарную, сахароснижающую и другие виды терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-ый выпуск // Приложение к журналу Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 72.
2. Александров А. А. Статины и сахарный диабет: ситуация парадокса // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 32. – С. 2076–2079.
3. Аметов А. С., Лысенко М. А. Перспективы лечения диабетической нейропатии – фокус на фенофибраты // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 70–72.
4. Бабаева А. Р., Тарасов А. А., Безбородова Т. А., Захарьина О. А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 3–8.
5. Балаболкин М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – С. 8–17.
6. Генделика Г. Ф. Использование аспирина для профилактики ангиопатий у больных сахарным диабетом. Современное состояние вопроса // Практикующему эндокринологу. – 2006. – № 1.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М., 2007. – С. 105.
8. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг. – 2000. – С. 237.
9. Демидова Т. Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа за гранью гликемического контроля // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 111–116.
10. Джанашия П. Х., Мирина Е. Ю. Варианты коррекции нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа // Практикующему эндокринологу. – 2008. – № 5.
11. Семенова И. В., Чугунова Л. А., Ильин А. В. и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 34–39.
12. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81–88.
13. ACCORD Study Group // N. Engl. J. Med. – 2010. – March 14. Epub.

14. Adamis A. P., Berman A. J. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – № 30 (2). – P. 65–84.
15. Derosa G., Franzetti I., Gadaleta G., Ciccarelli L., Fogari R. Metabolic variations with oral antidiabetic drugs in patients with Type 2 diabetes: comparison between glimepiride and metformin // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – № 17. – P. 143–150.
16. Ganesaratnam K. // *Biochemical and Pharmacology.* – 2005. – № 70. – P. 1653–1663.
17. Goldberg R. B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – № 94 (9). – P. 3171–3182.
18. Jensen T. // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – Suppl. 2. – P. 98–100.
19. Keech A., Simes R. J., Barter P., Best J., et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – № 366 (9500). – P. 1849–1861.
20. King G., Ishii H., Koya D. Diabetic vascular dysfunctions: a model of excessive activation of protein kinase C // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52 (suppl. 60). – P. 77–85.
21. Koh K. K., Quon M. J., Han S. H., Lee Y., Kim S. J., Shin E. K. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients // *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:1209–1216.
22. Koshiba K., Nomuro M., Nakaya Y., Susumu I. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines and atherosclerosis // *J Med. Invest.* – 2006. – № 53. – P. 87–94.
23. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. Staels B. Sorting out the roles of PPAR- α in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Mar;116(3). – P. 571–580.
24. Llauro G., Gallart L. et al. Insulin resistance, low-grade inflammation and type 1 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* – 2011. – Feb 3.
25. Mario Romano et al. Endothelial Perturbation in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2001. – № 24. – P. 1674–1678.
26. Meier M., Park J. K., Ovenhauser D. et al. Deletion of protein kinase C- β isoform in vivo reduces renal hypertrophy but not albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic mouse model // *Diabetes.* – 2007. – № 56. – P. 354–356.
27. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M., Imig J.D. et al. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of ATI receptor blockade // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – № 10. – P. 266–272.
28. Node K., Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2009. – № 8. – P. 23.
29. Pearson J. D., Wheeler-Jones C. Platelet-endothelial cell interactions: regulation of prostacyclin and von Willebrand factor secretion // In: *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology and therapeutic opportunities.* Ed. by G. V. R. Born, C. J. Schwartz. Shattauer, Stuttgart. – 1997. – P. 157–167.
30. Rajpathak S. N., Kumbhani D. J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P. M. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – № 10. – P. 1924–1929.
31. Rask-Madsen C., King G. L. Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 3 (1). – P. 46–56.
32. Sabbatini M., Sansone G., Uccello F. Early glycosylation products induce glomerular hyperfiltration in normal rats // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 13. – P. 148–153.
33. Sasaki J., Iwashita M., Kono S., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism // *J Atheroscler Thromb* 2006;13:123–129.
34. Sjöholm A., Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance // *Lancet.* 2005. – № 365 (9459). – P. 610–612.
35. Takaguri A., Satoh K., Itagaki M., Tokumitsu Y., Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction related to Glucose Uptake in 3T3L1 Adipocytes // *J Pharmacol Sci*, 2008, 107, 80–89.
36. Targher G., Bertolini L., Zoppini G., et al. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy // *Diabet Med.* – 2005. – № 22 (8). – P. 999–1004.
37. Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S., et al. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway // *Atherosclerosis.* – 2005. – № 183. – P. 35–39.
38. Vlassara H. Advanced glycation in diabetic renal and vascular disease // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48 (suppl.51). – P. 43–45.
39. Walcher D., Marx N. Advanced glycation end products and C-peptide-modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis // *Semin. Immunopathol.* – 2009. – № 31 (1). – P. 103–111.
40. Zimmerman M. A., Flores S. C. Autoimmune-mediated oxidative stress and endothelial dysfunction: implications of accelerated vascular injury in type 1 diabetes // *J. Surg. Res.* – 2009. – № 155 (1). – P. 173–178.

