Таблица 4

ИП заболеваемости СД в зависимости от АИ карбаматов

Величина АИ карбаматов, кг/га	Число районов	ИП		
		СД	СД I типа	СД II типа
До 5,5	7	125,3	35,0	90,4
5,6—10,0	6	93,4	21,1	72,3
10,1—20,0	7	129,7	5,8	93,9
20,1 и более	7	158,9	32,9	125,9
КФ		0,89	0,55	1,04
КО		0,32	0,26	0,35
КД		10,0	0,7	12,0

В табл. 4 приведены данные дисперсионного анализа зависимости заболеваемости СД от АИ карбаматов.

Данные табл. 4 подтверждают мнение о том, что карбаматы неблагоприятно влияют на заболеваемость СД. ИЭР для СД обоих типов по группам районов составил 74,5, 103,5 и 126,8%, для СД I типа — 60,3, 102,3 и 94,0%, для СД II типа — 80,0, 103,9 и 139,3% соответственно. Корреляционное соотношение свидетельствует о том, что воздействие ХОС, ФОС, МС и карбаматов способствует развитию СД, преимущественно II типа. Из 4 химических групп пестицидов ни по одной не установлено статистически достоверной зависимости ИП СД от АИ. Корреляционное соотношение свидетельствует о связи средней силы (за исключением карбаматов).

ИЭР в большей степени подтверждает диабетогенное действие изученных групп пестицидов. Удельный вес пестицидов с оценочным баллом больше 2, которые представляют наибольшую опасность для здоровья, в среднем по сельской местности составил 59,4% от всех пестицидов, в группе ХОС — 89,1%, ФОС — 19,6%, МС — 100% и карбаматов — 8,2% от всех химических соединений в каждой группе.

Выводы

1. Пестициды ХОС, ФОС и МС способствуют росту частоты развития СД, в наибольшей степени это влияние проявляется с помощью ИЭР. При оценке диабетогенности пестицидов по отдаленным последствиям целесообразно их экологический риск рассматривать раздельно для каждой химической группы.

2. Наибольший риск развития СД связан с отдаленными последствиями ХОС, затем МС-пестицидов, имеющих высокий оценочный балл. При оценке диабетогенности экосистемы следует учитывать и отдаленные последствия.

3. При прогнозировании экологических аспектов СД, разработке мероприятий по организации диагностических, лечебных и противодиабетических мероприятий необходимо учитывать не только суммарные показатели интенсивности применения средств химизации, но и конкретные группы химических соединений с учетом их оценочных баллов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А.* // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 1. — С. 21—24.
2. *Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А., Унтилов Г. В.* // Там же. — 1995. — № 3. — С. 7—10.
3. *Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С.* Генетика сахарного диабета. — Л., 1988. — С. 11—15.
4. *Польченко В. И., Качинский А. Б., Сарницкая Н. П.* // Здоровье населения — окружающая среда. — Ростов-н/Д., 1991. — С. 68—69.
5. *Wachter A. G. M., Staring W. D. E.* 1981. Цит. по Польченко В. И. и др.

Поступила 22.11.95

S. A. Abusuyev, D. G. Khachirov — REMOTE EFFECTS OF EXPOSURE TO PESTICIDES AND INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS IN THE RURAL AREAS

Summary. Diabetogenic effect of organochlorine, organophosphorus, and copper-containing pesticides and, to a lesser degree, of carbamates, has been established. Diabetes developed in remote periods after exposure to these agents. The relationship between diabetes incidence and the type of pesticide and its concentration used at a certain territory is statistically unreliable, which may be explained by the multifactorial nature of this disease; the correlation is medium-expressed. A greater diabetogenic action was observed for type II diabetes; the ecological risk index, characterizing the tendency to increase of the morbidity, is more informative. The authors explain the diabetogenic effect of pesticides by their general toxic action.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-006.64-06:616.61-085-03:547.963.1]-07

А. В. Воронцов, И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленькая, А. П. Князева

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ В ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

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

Диабетическая нефропатия (ДН) стоит на первом месте среди причин инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом и является не только медицинской, но и острейшей социальной проблемой, актуальность которой стремительно возрастает с каждым годом. Во всем мире в клиническую практику вошел обязательный тест — определение у больных сахарным диабетом микроальбуминурии, являющейся маркером начальной стадии ДН [14]. Диагностика ДН на стадии микроальбуминурии позволяет своевременно провести адекватную терапию и приостановить развитие процесса, который в противном случае завершается классическим гломерулосклерозом и уремией с неизбежным летальным исходом. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на поиск средств, влияющих на основные звенья патогенеза ДН и способных предотвратить развитие этого грозного осложнения сахарного диабета. Наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, нормализующими внутриклубочковую и системную гемодинамику [1, 25], в последние годы привлекает внимание возможность применения в комплексной терапии ДН препаратов, содержащих гликозаминогликаны. Эти препараты, помимо их дей-

ствия на систему свертывания крови, обладают способностью предотвращать пролиферацию мезангиума и гиперпродукцию экстрацеллюлярного матрикса, а также утолщение базальной мембраны клубочков и нарушение ее проницаемости и зарядоселективности при диабетическом поражении почек, что было показано в ряде экспериментальных исследований, проведенных в последние годы [10]. Однако известны лишь единичные работы, посвященные оценке клинической эффективности гликозаминогликанов в лечении больных с ДН. В нашей работе впервые в России в рамках мультицентрового исследования проведено изучение эффективности в лечении ДН препарата, содержащего гликозаминогликаны — сулодексида (Sulodexide — VESSEL DUE F; фирма "Alfa Wassermann", Италия). Этот препарат содержит быстродвижущуюся гепариноподобную (80%) и дерматановую фракцию (20%).

Материалы и методы

Сулодексид был использован в лечении 18 больных сахарным диабетом I типа. У 9 больных имелась начинающаяся ДН (характеризовавшаяся микроальбуминурией, т. е. экскрецией альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут), у 9 — выраженная ДН (протеинурия). Критериями исключения больных из исследования являлись неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина > 10%), наличие инфекции мочевых путей, пиелонефрита, мочекаменной болезни, другого заболевания почек, не связанного с сахарным диабетом. За 1 нед до начала лечения отменяли препараты, способные повлиять на результат: препараты, влияющие на систему свертывания, липидный обмен, системную и внутрипочечную гемодинамику. Согласно протоколу испытаний, продолжительность курса лечения сулодексидом составила 3 нед. Препарат вводили внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 600 липопротеинлипазных единиц (1 ампула) 5 дней в неделю с последующим 2-дневным перерывом. Эффект лечения оценивали на основании исследований, проведенных до начала лечения, через 1, 2 и 3 нед после начала лечения, а также через 3 и 6 нед после окончания курса лечения. Все обследованные находились на строгой диете с потреблением белка в пределах 0,9—1,1 г/кг массы тела в сутки и соли не более 10 г/сут. 15 больных, не проходивших курс лечения этими препаратами, составили контрольную группу. Больные основной и контрольной групп не различались по возрасту (26,1 ± 2,01 и 23,9 ± 3,39 года соответственно), длительности заболевания (14,11 ± 1,99 и 13,6 ± 1,74 года), среднему уровню гликированного гемоглобина (8,82 ± 0,30 и 9,45 ± 0,73%).

Обследование больных включало: определение суточной экскреции альбумина с мочой нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе "Abbot Spectrum" (фирма "Abbot Laboratories", США); определение протеинурии стандартными методами; определение базальной скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (результат, полученный при расчете скорости клубочковой фильтрации, соотносили к стандартной поверхности тела (1,73 м^2); определение содержания в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности на биохимическом анализаторе "Abbot Spectrum" (фирма "Abbot Laboratories", США) с вычислением коэффициента атерогенности сыворотки; определение показателей системы гемостаза — коагулограммы (активированного времени рекальцификации, активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени), тромбоэластограммы, фибриногена, фибринолитической активности на коагулометре фирмы "Schnitger und Gross" (Германия) и тромбоэластографе фирмы "Hellige" (Германия); офтальмоскопическую диагностику (проверку остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию), а также топографию глазного дна на сканирующей лазерной фундус-камере (у части больных с записью на дискеты) с последующим тщательным анализом фотографий глазного дна, а также сравнительной характеристикой записей на дискетах с помощью персонального компьютера.

Таблица 1

Динамика СКФ и АУ у больных сахарным диабетом I типа с различными стадиями ДН на фоне лечения сулодексидом

Показатель	Микроальбуминурия (n = 9)	Протеинурия (n = 9)
СКФ, мг/мин:		
исходная	105,98 ± 9,14	111,63 ± 17,47
через 3 нед лечения	106,01 ± 8,53	101,38 ± 9,52
АУ, мг/сут; исходная	94,1 ± 15,7	1721,6 ± 379,2
АУ, мг/сут; 1 нед от начала лечения	72,8 ± 13,4*	1500,3 ± 371,7
АУ, мг/сут; 2 нед от начала лечения	36,2 ± 7,1***	1095,1 ± 328,2**
АУ, мг/сут; 3 нед от начала лечения	34,6 ± 8,7***	757,4 ± 237,8***
АУ, мг/сут; 3 нед после отмены препарата	37,7 ± 10,1***	861,6 ± 274,7***
АУ, мг/сут; 6 нед после отмены препарата	41,4 ± 10,6**	907,1 ± 297,4***

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АУ — альбуминурия. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Результаты и их обсуждение

Все больные, получавшие лечение сулодексидом, были разделены на группы: 9 больных с микроальбуминурией и 9 больных с протеинурией. У больных обеих групп в результате лечения сулодексидом снизился уровень экскреции белка с мочой (табл. 1). При этом у больных как с микроальбуминурией, так и с протеинурией тенденция к снижению экскреции альбумина с мочой отмечалась уже через 1 нед, а достоверное снижение — через 2 нед после начала лечения, достигая максимального снижения к концу курса лечения. Обследование больных через 3 и 6 нед после окончания курса лечения сулодексидом показало, что уровень альбуминурии остается достоверно ниже исходных значений, хотя очевидна его тенденция к увеличению, т. е. медленный возврат к исходному состоянию. Что касается скорости клубочковой фильтрации, то, как и ожидалось, ее значения в процессе лечения сулодексидом оставались стабильными. У больных контрольной группы показатели функционального состояния почек во время наблюдения существенно не изменялись.

Для оценки влияния препарата на липидный обмен была проанализирована динамика концентрации в крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности и коэффициента атерогенности сыворотки. Эти данные представлены в табл. 2 и свидетельствуют о том, что сулодексид не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен у больных сахарным диабетом I типа. Анализ динамики показателей липидного обмена показывает, что сулодексид оказывает антиатерогенное действие. Выявлено достоверное снижение содержания общего холестерина у больных с протеинурией. В группе больных с микроальбуминурией отмечалась тенденция к снижению содержания общего холестерина, однако достоверного снижения не выявлено. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению содержания триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности и к повышению содержания холестерина липопротеидов высокой плотности во всех группах больных. Коэффици-

ент атерогенности сыворотки достоверно снижался у больных обеих групп.

Для изучения влияния препарата на систему гемокоагуляции оценивали динамику показателей коагулограммы и тромбоэластограммы. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение больных сахарным диабетом I типа сулодексидом не оказало существенного влияния на свертывающую систему, хотя и отмечалась тенденция к некоторому снижению свертывающей способности крови на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции.

В соответствии со стадией диабетической ретинопатии (по классификации E. Kohner и M. Porta, 1992) все 18 больных были разделены на 3 группы: с непролиферативной диабетической ретинопатией (8 человек), с препролиферативной (6) и с пролиферативной (4). После лечения сулодексидом отмечено улучшение состояния глазного дна у 3 больных с непролиферативной ретинопатией: уменьшились ретинальные кровоизлияния, количество микроаневризм, произошла нормализация калибра капилляров. У 5 больных существенных изменений не отмечено. В группе больных с препролиферативной ретинопатией улучшение состояния глазного дна наблюдалось у 3 больных: частично рассосались ретинальные геморрагии, экссудативные очажки, произошла нормализация калибра сосудов. У 3 больных отмечена стабилизация процесса. В группе лиц с пролиферативной ретинопатией у всех 4 больных отмечена стабилизация процесса на глазном дне. Ухудшений со стороны глазного дна у больных всех групп не обнаружено.

Таблица 2

Динамика показателей углеводного и липидного обмена в процессе лечения сулодексидом больных сахарным диабетом I типа

Показатель	Микроальбуминурия ($n = 9$)	Протеинурия ($n = 9$)
Гликемия, ммоль/л:		
исходная	9,06 ± 0,27	9,35 ± 0,36
через 3 нед лечения	8,78 ± 0,26	9,16 ± 0,39
Доза инсулина, ед/кг/сут:		
исходная	0,71 ± 0,05	0,69 ± 0,04
через 3 нед лечения	0,68 ± 0,03	0,68 ± 0,05
ОХ, ммоль/л:		
исходный	6,23 ± 0,42	7,27 ± 0,71
через 3 нед лечения	5,66 ± 0,25	6,64 ± 0,46*
ТГ, ммоль/л:		
исходные	2,06 ± 0,62	2,34 ± 0,50
через 3 нед лечения	1,49 ± 0,32	1,77 ± 0,15
ХЛНП, ммоль/л:		
исходные	3,77 ± 0,28	5,09 ± 0,73
через 3 нед лечения	3,63 ± 0,14	4,82 ± 0,42
ХЛВП, ммоль/л:		
исходные	1,17 ± 0,06	1,10 ± 0,08
через 3 нед лечения	1,33 ± 0,11	1,28 ± 0,08
КА:		
исходный	4,50 ± 0,60	6,21 ± 1,01
через 3 нед лечения	3,37 ± 0,32**	4,24 ± 0,32*

Примечание. ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, КА — коэффициент атерогенности сыворотки. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таким образом, в нашем исследовании оценена клиническая эффективность при ДН препарата, содержащего гликозаминогликаны. Учитывая, что важную роль в патогенезе ДН играет нарушение структуры и функции базальной мембраны клубочков, что проявляется в снижении ее заряд- и размероселективности и повышении ее проницаемости для белков, одним из эффективных средств профилактики и лечения ДН должны стать препараты, предотвращающие эти патологические изменения, а именно гепарин и его аналоги. Помимо выраженного влияния на систему гемостаза, гепарин обладает целым рядом других свойств, в том числе нормализует синтез протеогликанов и восстанавливает проницаемость базальных мембран [24]. Кроме того, как было недавно обнаружено, он препятствует пролиферации мезангия и гиперпродукции им внеклеточного матрикса, т. е. предотвращает процессы, приводящие к развитию гломерулосклероза. Такие данные были получены в исследованиях как in vivo [8], так и in vitro [3]. В некоторых работах было также показано, что применение гепарина у больных сахарным диабетом с ДН вызывает снижение альбуминурии [18], однако выраженное действие гепарина на систему гемостаза ограничивает его широкое применение. В связи с этим особый интерес представляет исследование возможности применения других препаратов, содержащих гликозаминогликаны, которые оказывают менее выраженное действие на системный гемостаз, но дают такой же, как и гепарин, антипролиферативный эффект [11]. В нескольких экспериментальных исследованиях, проведенных в последние годы, было показано, что назначение гликозаминогликанов способно предотвращать возникновение и нарастание альбуминурии у животных с индуцированным сахарным диабетом [10]. Кроме того, ряд работ демонстрирует, что препараты этой группы также предотвращают развитие морфологических изменений, характерных для ДН: утолщение базальной мембраны клубочков и экспансию мезангия [3, 8, 23].

В нашем исследовании в результате лечения сулодексидом отмечались положительные сдвиги в состоянии клубочкового аппарата почек у больных с различными стадиями ДН, что проявлялось снижением экскреции альбумина с мочой у 89% больных.

Положительное влияние на состояние почек при ДН препаратов, содержащих гликозаминогликаны, подтверждено в экспериментальных работах, выполненных в последние несколько лет. В частности, G. Gambaro и соавт. [9] показали, что применение модифицированного быстродвижущегося гепарина с мол. массой 10 400 Д у крыс с момента развития индуцированного сахарного диабета способно предотвращать утолщение базальной мембраны клубочков и нарушение ее зарядоселективности, которое при ДН предшествует нарушениям размероселективности [21]. Более того, было показано, что у животных с уже развившейся ДН назначение гликозаминогликанов вызвало обратное развитие патологических изменений и нормализацию проницаемости базальной мембраны клубочков [10]. При этом, по-видимому, нефропротективный эффект гликозаминогликанов не является специфичным только для ДН,

так как они вызывают повышение отрицательной заряженности базальной мембраны клубочков и у здоровых животных. Кроме того, положительное влияние этих препаратов на состояние почек отмечается при различных патологических процессах [7].

Механизмы, благодаря которым реализуется нефропротективный эффект гликозаминогликанов, остаются невыясненными. Вероятнее всего, препараты этой группы способны влиять на различные звенья патогенеза ДН. Так, показано, что гликозаминогликаны подавляют пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию матрикса в различных экспериментальных моделях [7, 8]. В работах E. Tan и соавт. [22], P. Vijayagopal и соавт. [24] продемонстрирована способность гликозаминогликанов увеличивать зарядоселективность базальной мембраны клубочков благодаря их влиянию на синтез протеогликанов, входящих в ее состав. Предполагается, что эти препараты стимулируют образование гепарансульфата, содержание которого в базальной мембране при ДН резко снижается [16]; тем самым они увеличивают плотность отрицательных зарядов базальной мембраны. По мнению G. Gambaro [10], способность гликозаминогликанов нормализовать синтез компонентов базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса является наиболее важной в реализации их нефропротективного эффекта. Кроме того, высказывается предположение, что определенную роль также может играть механическое восстановление отрицательных зарядов базальной мембраны за счет сульфогрупп гликозаминогликанов [17].

В нашем исследовании на фоне лечения сулодексидом отмечались сдвиги в состоянии свертывающей системы крови. Хотя в результате 3-недельного курса не было зафиксировано достоверных изменений показателей коагулограммы и тромбоэластограммы, отмечалась тенденция к снижению свертывающей способности крови на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции. Таким образом, сулодексид инициирует процессы нормализации состояния системы свертывания крови у больных сахарным диабетом, что, возможно, вносит определенный вклад в нефропротективный эффект препарата [20]. В то же время, по нашим данным, 3-недельный курс лечения препаратом не вызывает выраженного снижения свертывающей способности крови, так что риск геморрагических осложнений сведен к минимуму. Это является существенным преимуществом препарата перед гепарином, нефропротективный эффект которого сопровождается сильным влиянием на гемостаз, что диктует необходимость жесткого контроля за показателями коагулограммы в связи с угрозой возникновения микро- и макрогеморрагий.

Проведенный анализ состояния глазного дна на фоне лечения сулодексидом выявил положительную динамику в процессе лечения. Улучшение состояния глазного дна проявлялось в виде нормализации калибра сосудов и уменьшения количества и площади геморрагий у больных с непролиферативной и препролиферативной стадиями диабетической ретинопатии. Это, по-видимому, связано со способностью сулодексида нормализовать проницаемость сосудов и вязкость крови [5, 13].

Наши данные свидетельствуют о позитивном влиянии сулодексида на липидный обмен у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Эти результаты согласуются с данными других авторов, показавших, что сулодексид, подобно гепарину и другим гликозаминогликанам, нормализует липидный обмен у больных сахарным диабетом, снижая уровень триглицеридов, общего холестерина и холестерина липидов низкой плотности и повышая уровень холестерина липидов высокой плотности [2, 4, 5]. Подобное действие препарата вызывает особый интерес еще и потому, что, по мнению ряда исследователей, нарушения липидного обмена, характерные для сахарного диабета, могут играть роль патогенетического фактора в прогрессировании ДН. Так, показано, что гиперхолестеринемия у больных сахарным диабетом I типа является важным фактором риска развития у них ДН [15] и что нормализация содержания холестерина в крови способна замедлить прогрессирование ДН [12]. По мнению ряда исследователей, гиперлипидемия вызывает повреждение эндотелиальных клеток клубочков и отложение липидов в мезангии, что приводит к его экспансии, избыточному образованию экстрацеллюлярного матрикса и в конечном итоге к гломерулосклерозу [6, 19]. Таким образом, можно предположить, что влияние сулодексида на липидный обмен также играет определенную роль в улучшении состояния клубочкового аппарата почек у больных с ДН. Анализ динамики показателей углеводного обмена показывает, что сулодексид не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен у больных сахарным диабетом I типа, что позволяет применять его без коррекции дозы инсулина.

Выводы

1. Сулодексид оказывает устойчивое позитивное влияние на состояние клубочкового аппарата почек у больных с ДН, проявляющееся достоверным снижением экскреции белка с мочой у больных как с микроальбуминурией, так и с протеинурией.

2. Курс лечения сулодексидом положительно влияет на липидный обмен у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом, что проявляется в снижении уровня общего холестерина и коэффициента атерогенности сыворотки крови.

3. Лечение сулодексидом оказывает положительное влияние на состояние глазного дна у больных с различными стадиями диабетической ретинопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шестакова М. В., Шереметьева О. В., Воронцов А. В., Дедов И. И.* // Клин. фармакол. и тер. — 1995. — № 2. — С. 81—84.
2. *Arsenio L., Strata A.* // Clin. Trials J. — 1987. — Vol. 24. — P. 312—314.
3. *Ayo S. H., Kreisberg J. I.* // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1991. — Vol. 2. — P. 1153—1157.
4. *Bonacci C., Crolle G., Olivi A.* // Acta gerontol. — 1986. — Vol. 36. — P. 228—229.
5. *Castellicio A., Bologna E.* // Curr. Med. Res. Opin. — 1991. — Vol. 12. — P. 325—329.
6. *Diamond J. R.* // Kidney int. — 1988. — Vol. 33. — P. 917—924.

7. *Diamond J. R., Karnovsky M. J.* // Renal. Physiol. Biochem. — 1986. — Vol. 9. — P. 366—374.
8. *Floege J., Eng E., Young B. A.* // Kidney int. — 1993. — Vol. 34. — P. 638—641.
9. *Gambaro G., Cavazzana A. O., Luzi P.* // Ibid. — 1992. — Vol. 25. — P. 376—382.
10. *Gambaro G., Venturini A. P., Noonan D. M.* // Ibid. — 1994. — Vol. 46. — P. 797—806.
11. *Kofoed-Enevoldsen A.* // Diabet. Metab. Rev. — 1995. — Vol. 11. — P. 137—160.
12. *Lam K. S. L., Chang I. K. R., Janus E. D.* // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 604—609.
13. *Lunetta M., Sclanitri T.* // J. Int. med. Res. — 1992. — Vol. 20. — P. 45—53.
14. *Mogensen C., Chacharati A., Christensen C.* // Uremia Invest. — 1986. — Vol. 9. — P. 85—95.
15. *Mulec H., Johnson S.-A., Bjorck S.* // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1537—1538.
16. *Nerlich A., Schleicher E.* // Amer. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139 — P. 889—899.
17. *Olson J. L.* // Kidney int. — 1984. — Vol. 25. — P. 376—382.
18. *Oshima Y., Shin K., Koboki K.* // Prevention and Treatment of NIDDM / Ed. Y. Goto, T. H. Lee, T. Kaneko. — London, 1992. — P. 335—336.
19. *Oshsava H., Yamabe H., Ozawa K.* // Nephron. — 1988. — Vol. 50. — P. 66—75.
20. *Purkerson M. L., Tollefsen D. M., Klahr S.* // J. clin. Invest. — 1988. — Vol. 81. — P. 69—74.
21. *Scandling J. D., Myers B.* // Kidney int. — 1992. — Vol. 41. — P. 840—846.
22. *Tan E. M. L., Dodge G. R., Sorger T.* // Lab. Invest. — 1991. — Vol. 64. — P. 474—482.
23. *Tang W. W., Wilson C. B.* // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 3. — P. 921—929.
24. *Vijayagopal P., Ciolino G. P., Radhakrishnamurthy B.* // Atherosclerosis. — 1992. — Vol. 94. — P. 135—146.
25. *Wiegmann T. B., Herrow K. G., Chonko A. M.* // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 62—67.

Поступила 28.02.96

A. V. Vorontsov, I. I. Dedov, M. V. Shestakova, T. M. Milenkaya, A. P. Knyazeva — GLYCOSAMINOGLYCANES IN THERAPY OF DIABETIC NEPHROPATHY

Summary. Sulodexide, a drug containing glycosaminoglycanes, was used in the treatment of patients with type I diabetes. Along with their effects on the blood clotting system, glycosaminoglycanes are capable of preventing the mesangial proliferation and hyperproduction of extracellular matrix, as well as thickening of the glomerular basal membrane and impairment of its permeability and charge selection. A reliable antiproteinuric effect of the drug was noted, persisting for 6 weeks after it was discontinued; the excretion of protein with the urine reliably decreased in patients with both, microalbuminuria and proteinuria. Moreover, an antiatherogenic effect (a reliable decrease of serum atherogenicity coefficient) of sulodexide was observed. Assessment of the status of the fundus oculi of diabetics treated with sulodexide demonstrated a positive dynamics during therapy in some of the patients with nonproliferative and preproliferative retinopathy; no deterioration as regards the fundus oculi were noted. Hence, addition of sulodexide to combined therapy of patients with diabetic nephropathy is effective and pathogenetically justified.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 618.173-06:616.379-008.64]-085.357

С. А. Попков, Н. Т. Старкова, Т. П. Морозова, Ю. В. Волобуева

О ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Кафедра внутренних болезней с курсом эндокринологии и профпатологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) первоначально использовалась для облегчения вегетососудистых проявлений при климактерическом синдроме (в основном таких симптомов, как приливы жара, потливость и др.), что в значительной степени способствовало улучшению качества жизни женщин в постменопаузе [4, 6—8].

В настоящее время в мире ГЗТ применяют около 20 млн женщин, и это число постоянно увеличивается благодаря положительному влиянию данной терапии на атрофические изменения эпителия влагалища и соединительной ткани. ГЗТ способствует поддержанию эластичности ткани, предупреждая дисфункцию мочеполовой системы, улучшает ряд функций головного мозга, предотвращает переломы костей остеопоретического генеза [6, 9—11, 14]. Положительное влияние ГЗТ оказывает и на сердечно-сосудистую систему. В ряде крупных эпидемиологических исследований показано, что ГЗТ в постменопаузе снижает частоту заболеваний сердца на 35—50% в популяции [5, 10, 12, 13]. Предполагают, что защитные свойства эстроген-гестагенной терапии и ее положительный эффект при заболеваниях сердца и сосудов обусловливает несколько механизмов: влияние на спектр липидов и липопротеинов плазмы, антиоксидантный эффект, увеличение коронарного кровотока, уменьшение периферического сопротивления. Отметим, что механизмы защитного действия эстрогенов множественны и не всегда ясны. В настоящее время изучается возможность включения ГЗТ в комплексную терапию коронарных заболеваний. Особенно актуален вопрос о расширении показаний к применению ГЗТ как метода вторичной профилактики у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне эндокринологических нарушений, усугубляющих течение болезни.

Целью настоящей работы явилось обоснование возможности и целесообразности лечения климактерического синдрома у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета II типа при компенсированном течении последнего.

Материалы и методы

В качестве гормонального препарата использовали эстроген-гестагенный препарат дивина (фирма "Орион", Финляндия): 11 белых таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата, и 10 голубых таблеток, содержащих по 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг медроксипрогестерона ацетата, назначали по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Препарат назначали 82 женщинам с климактерическим синдромом на фоне ИБС и сахарного диабета II типа при компенсированном течении последнего. Не закончила 12-месячного курса лечения и не прошла контрольные обследования 21 пациентка. Обследована и прошла курс лечения 61 женщина в возрасте от 46 до 57 лет (средний возраст 51,5 ± 0,9 года). Все женщины дали добровольное согласие на обследование и лечение.

ИБС подтверждена клинически и методами функциональной диагностики. На основании проведенного исследования был поставлен диагноз стенокардии напряжения I—II функ-