

УДК 616.379-008.64-06:616.61-008.64-036.12]-078.73

ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНИ В ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Никула Т. Д., Брижаченко Т. П., Мойсеєнко В. О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Київська міська клінічна лікарня № 3, м. Київ

РЕЗЮМЕ: Метою даної роботи було вивчення впливу сулодексиду на перебіг ХХН I-III стадій : ДХН за даними змін показників ендотеліальної дисфункції та динаміки рівня цитокінів сироватки крові. **Матеріали та методи дослідження.** У відкритому рандомізованому дослідженні з одночасним контролем взяли участь 48 хворих на ХХН I-III стадій : ДХН (ЦД 1 типу – 12, ЦД 2 типу – 36), що лікувалися на базі Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу. Хворі були розподілені на 2 групи: I група – 33 особи (жінок – 14, чоловіків – 19, віком $58,3 \pm 3,8$ років) отримували стандартну терапію інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту / блокатор рецептору до ангіотензину (ІАПФ/БРА), статини, діуретики (індапамід), не менше 6 міс. + Вессел Дуе Ф (сулодексид по 600 LSU в/м 10 днів, потім по 1 капсулі (250 LSU) двічі на день per os 21 день; II група - 15 осіб (жінок – 7, чоловіків – 8, віком $57,6 \pm 3,3$ роки) отримували ІАПФ (еналаприл, моноприл) або БРА (телмісартан, кандесартан), статини (аторвастатин, симвастатин), при необхідності корекції АТ – діуретики (індапамід) в терапевтичній дозі не менше 6 міс без Вессел Дуе Ф. **Результати:** Вессел Дуе Ф має позитивний вплив на функції ендотелію (зниження продукції ET-1, підвищення – NO₂, зменшення продукції прозапальних цитокінів, збільшення потокозалежної вазодилатації), запобігає подальшому розвитку дисфункції ендотелію і сприяє відновленню балансу між ендотеліальними факторами вазоконстрикції і вазодилатації.

Включення Вессел Дуе Ф зумовлює нефропротекторну дію, знижує нирковий ендотеліальний синтез оксиду азоту та зменшує еферентну ниркову резистентність, завдяки чому покращує ниркову гемодинаміку. **Висновки:** представник класу глікозаміногліканів – препарат Вессел Дуе Ф – має широкий спектр дії, може успішно використовуватися для лікування діабетичної хвороби нирок.

Ключові слова: глікозаміноглікани, цукровий діабет, діабетична хвороба нирок.

Вступ. Глікозаміноглікани (ГАГ) — це лінійні полісахариди, які складаються з численних дисахаридних ланок (глюкуронової, індурунової кислот) та аміноцукрів (глюкозаміну чи галактозаміну в сульфованому чи нессульфованому вигляді). Комплекси одного чи більше ГАГ з білком називаються протеогліканами. Відомо, що нефропротективний ефект ГАГ обумовлений їх здатністю гальмувати розвиток склеротичних процесів у нирках шляхом відновлення утворення гепаринсульфату, який є структурним елементом базальної мембрани нирок. ГАГ все ширше застосовуються для лікування діабетичної хвороби нирок (ДХН), яка є одним з найбільш важких ускладнень цукрового діабету (ЦД) [1-13].

Висока концентрація глюкози є основним фактором, що запускає каскад метаболічних порушень в клітинах клубочків і каналцях нирок при ЦД. Згідно з даними Міжнародної федерації діабету, загальна кількість хворих на ЦД у світі наприкінці 2015 року складала 415 мільйонів, а відповідно до прогнозу в 2040 році складатиме 642 мільйона (IDF, 2015; WHO, 2016). В США мікроальбумінурія реєструється в 43% та макроальбумінурія у 8% тих, хто має діабет. Крім того, діабет в 45% випадків супроводжує ниркову недостатність. За прогнозами ВООЗ, у розвинених країнах до 2025 року число хворих на ЦД збільшиться на 51%, а в країнах, що розвиваються – на 170%.

Частота розвитку діабетичної хвороби нирок (ДХН) при ЦД досить висока: при ЦД 1 типу вона становить 25-40%, при ЦД 2 типу – 12-26%. Зазвичай ДХН розвивається через 4-5 років після встановлення діагнозу цукрового діабету. Факторами ризику розвитку ДХН є генетична схильність, чоловіча стать, похилий вік, а факторами ризику її прогресування – альбумінурія у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія і куріння. Наявність протеїнурії в анамнезі у батьків різко підвищує ризик розвитку ДХН у дітей, що страждають на ЦД. Існує дві теорії розвитку ДХН – імунна і неімунна. Згідно з неімунною теорією, гіперглікемія призводить до хронічної гіперфільтрації і підвищення швидкості фільтрації з подальшим розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії, пошкодженням і неферментативним глікозилюванням гломерулярної базальної мембрани з втратою нею негативного заряду. У базальній мембрані клубочків порушується синтез глікозаміногліканів, підвищується її проникність для молекул білка, в результаті чого виникає протеїнурія. Згідно з імунною теорією, виробляються антитіла до мікросомальних ниркових клітин, інсуліну крові і утворюються імунні комплекси, які ушкоджують базальну мембрану ниркових клубочків. Можлива і аутоімунізація зміненими детермінантами гломерулярних структур.

Вплив гіперглікемії активує процеси глікирування та активності ангіотензину II, трансформуючого фактору росту β (ТФР- β 1), фактору росту сполучної тканини, фактору росту ендотелію судин, моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-1 і інші фактори росту. Дія цих факторів реалізується через внутрішньоклітинні молекулярні взаємодії (сигнальні шляхи), найважливішими з яких є протеїнкіназа C і мітоген-активна кіназа, цитоплазматичні білки та ін. Активація даних сигнальних шляхів визначає основні патофізіологічні процеси в нирках при

ДХН: глюкозотоксичність, окислювальний стрес, хронічне запалення низької інтенсивності, фіброгенез. Гемодинамічні фактори являють собою активацію різних вазоактивних систем, таких як ренін-ангіотензин-альдостеронова та ендотеліальна системи. У відповідь збільшується секреція профіброзних цитокінів, таких як ТФР- β 1, та в подальшому спостерігаються гемодинамічні зміни, зокрема збільшення системного та внутрішньоклубочкового тиску. Хоча патогенез ДХН не до кінця зрозумілий, роль порушення синтезу ГАГ і їх функцій в розвитку даної патології доведена численними дослідженнями [7-10]. Цілеспрямований вплив на внутрішньоклітинні механізми передачі сигналу є новим підходом до нефропротекції при ДХН.

Основним підходом до попередження або уповільнення темпів прогресування ДХН є оптимальний контроль глікемії. Разом з тим важливою складовою патогенетичної терапії ДХН є корекція дисфункції ендотелію і структурних змін глікокалікса і базальної мембрани клубочків нирки з відновленням рівня гепаринсульфату.

Серед препаратів, які застосовуються для лікування ДХН, заслуговує на увагу препарат з групи ГАГ – Вessel Due Ф (комерційна назва – Vessel Due F, містить 600 ЛО (ліпопротеїнліпазних одиниць) сулодексиду; фірма Альфа Вассерманн, Італія). Відомо, що сулодексид складається із суміші гепарино-подібної фракції (80%) і дерматансульфату (20%). Гепариноподібна фракція має подібність до антитромбіну III (АТ-III) – фізіологічного антикоагулянта; дерматанова фракція являє собою полідисперсний полісахарид та має подібність до кофактору гепарину II (КГ-II) – другого інгібітору тромбіну. Встановлено, що сулодексид чинить ангіопротективну дію (відновлення і підтримка нормальної щільності та негативного електричного заряду базальної мембрани), антитромботичну (пригнічення фактора Ха-компонента активатора протромбіна,

посилення синтезу і секреції простацикліна), профібринолітичну, антикоагулянтну і вазопротекторну дію на рівні макро- і мікросудин. Завдяки комбінації гепариноподібної фракції зі спорідненістю до антитромбіну III і дерматансульфата зі спорідненістю до кофакторів гепарину II (КГ-II) сулодексид володіє широким спектром біологічної активності і здатністю відновлювати нормальний вміст гепаринсульфату в нирках. Ефективність застосування Вессел Дуе Ф при діабетичній нефропатії визначається здатністю відновлювати цілісність, вибірккову проникність і зарядоселективність базальної мембрани клубочка (БМК). Препарат зменшує товщину БМК і продукцію екстрацелюлярного матриксу за рахунок зниження проліферації клітин мезангіума, позитивно впливає на ендотеліальну функцію, стимулюючи фібринолітичну активність судинної стінки. Механізми реалізації нефропротекторного ефекту сулодексиду вивчаються [1, 6-13].

Мета роботи – вивчення впливу сулодексиду на перебіг ХХН I-III стадій: ДХН за даними змін показників ендотеліальної дисфункції та динаміки рівня цитокінів сироватки крові.

Матеріали та методи дослідження. У відкритому рандомізованому дослідженні з одночасним контролем взяли участь 48 хворих на ХХН I-III стадій : ДХН (ЦД 1 типу – 12, ЦД 2 типу – 36), що лікувалися на базі Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу. Хворі були розподілені на 2 групи: I група – 33 особи (жінок – 14, чоловіків – 19, віком $58,3 \pm 3,8$ років) отримували стандартну терапію ІАПФ/БРА, статинами, діуретиками (індапамід), не менше 6 міс. + Вессел Дуе Ф (сулодексид по 600 LSU в/м 10 днів, потім по 1 капсулі (250 LSU) двічі на день per os 21 день; II група - 15 осіб (жінок – 7, чоловіків – 8, віком $57,6 \pm 3,3$ роки) отримували інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) (еналаприл, моноприл) або блокатор рецептору до ангіотензину

(БРА) (телмісартан, кандесартан), статини (аторвастатин, симвастатин), при необхідності корекції АТ – діуретики (індапамід) в терапевтичній дозі не менше 6 міс без Весел Дуге Ф. Оцінювався показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), який визначалася за формулою MDRD до та через 1 міс. після лікування (відповідно в першій та другій групах - $52 \pm 2,2$ мл/хв та $53 \pm 3,2$ мл/хв на 1.73 м^2). На обох етапах лікування основні та контрольні групи були співставимі за діагнозом, віком і статтю.

Результати і обговорення. Результати нашого дослідження показали, що у більшості хворих основної групи на початку лікування мало місце збільшення діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію. Так, у 82,2% хворих на ХХН I-III стадій : ДХН спостерігалось збільшення діаметра плечової артерії, об'ємної та лінійної швидкості кровообігу. У решти хворих (17,4%) дилатації не відбувалось взагалі.

У табл. 1 наведені показники вазорегулюючої функції

Таблиця 1

Динаміка показників вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на ХХН I-III стадій: ДХН під впливом Весел Дуге Ф

Показники	До лікування			Після лікування		
	До компресії	Після компресії	<i>p</i> I-II	До компресії	Після компресії	<i>p</i> II-V
Діаметр плечової артерії, см	$0,42 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,02$	$<0,05$	$0,42 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$<0,05$
Максимальна систолічна швидкість кровообігу (см/с)	$42,16 \pm 1,57$	$43,13 \pm 2,21$	$>0,05$	$53,44 \pm 2,53$	$58,64 \pm 3,13$	$<0,05$

Продовження табл.1

Об'ємна швидкість кровообігу (мл/хв)	32,11±2,23	38,33±2,11	<0,05	43,17±3,17	51,02±3,17	<0,05
Приріст діаметра плечової артерії після компресії, Δd (%)		9,23±1,15			15,16±1,34	<0,001

ендотелію у хворих на ХХН I-III стадій: ДХН під впливом лікування Вессел Дуе Ф.

Показники середнього діаметра плечової артерії до компресії вірогідно не розрізнялись між собою й становили до лікування – 0,42±0,03 см; після лікування – 0,46±0,02 см. Після компресії діаметр плечової артерії збільшився до 0,54±0,02 см ($p<0,05$). Спостерігається покращення функції судинного ендотелію, що характеризується зростанням показника Δd , який характеризує вазодилатацію після 5-хвилинної компресії артерії ($p<0,001$). Також збільшилися показники лінійної ($p<0,05$) і об'ємної швидкості кровообігу ($p<0,05$), як показано на рис. 1.

Вессел Дуе Ф має позитивний вплив щодо порушень функції ендотелію (зниження продукції ET-1, підвищення – NO₂, зменшення продукції прозапальних цитокінів, збільшення потокозалежної вазодилатації), запобігає подальшому розвитку пг/мл у практично здорових осіб; у групі хворих на ХХН I стадії: ДХН (n=7) - 45,3±1,16 пг/мл; при ХХН II стадії: ДХН (n=17): 59,8±1,19 пг/мл; тоді як у хворих на ХХН III стадії: ДХН (n=9) рівень ФНП- α сягає: 86,8±1,17 пг/мл. Аналогічні зміни

відбуваються і з показниками ІЛ-1 β : у практично здорових осіб (n=10) його рівень сягає $53,4 \pm 0,54$ пг/мл; у групі хворих на ХХН I

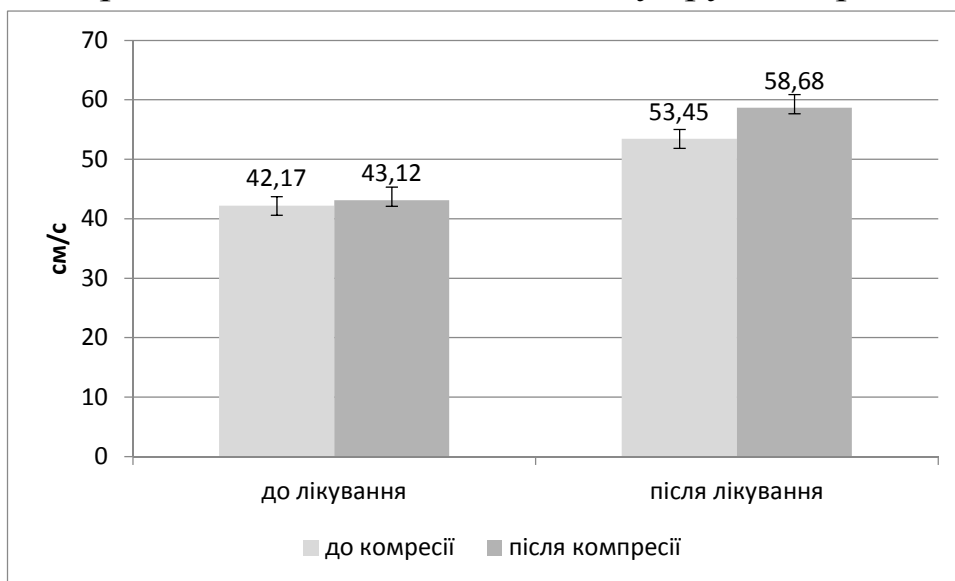


Рис. 1. Динаміка максимальної систолічної швидкості кровообігу у хворих на ХХН I-III стадій: ДХН під впливом Вессел Дуге Ф.

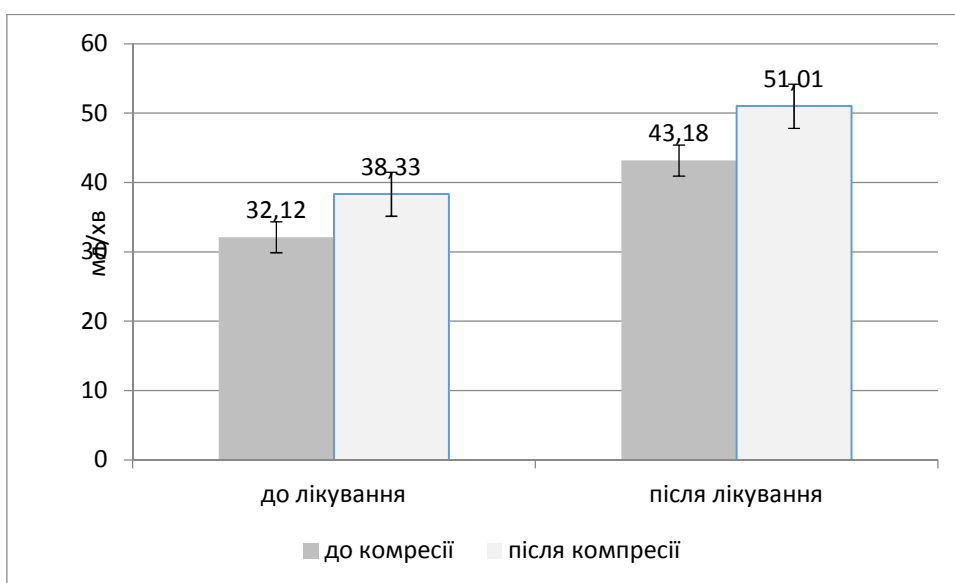


Рис. 2. Динаміка об'ємної швидкості кровообігу у хворих на ХХН I-III стадій: ДХН під впливом Вессел Дуге Ф.

стадії: ДХН (n=7) - $67,4 \pm 0,54$ пг/мл; при ХХН II стадії: ДХН (n=17): $72,5 \pm 0,35$ пг/мл; тоді як у хворих з ХХН III стадії: ДХН (n=9) рівень ІЛ-1 β сягає: $88,6 \pm 0,36$ пг/мл.

Оцінюючи рівні NO_2 в залежності від стадії ХХН: ДХН маємо такі результати: $2,6 \pm 0,05$ мкмоль/л у практично здорових осіб; у групі хворих з ХХН: ДХН I стадії ($n=7$) – $1,8 \pm 0,08$ мкмоль/л; при ХХН: ДХН II стадії ($n=17$): $1,5 \pm 0,05$ мкмоль/л; і у хворих на ХХН: ДХН III стадії ($n=9$) рівень NO_2 також - $1,5 \pm 0,05$ мкмоль/л.

Виявлені зміни свідчать, про наявність порушень з боку функціонування ендотелію вже на першій стадії ХХН на тлі ДХН та неухильність поглиблення ЕД по мірі прогресування ХХН.

Як видно з табл. 2, спостерігається підвищення рівнів ET- I, ФНП- α , ІЛ-1 β у хворих на ХХН: ДХН I-III стадій по мірі зменшення ШКФ, що вказує на посилення ЕД, яке виявляється зрушенням рівноваги у бік вазоконстрикторів; виснаженням адаптивних можливостей ендотелію. Виявлене зростання рівня ET-1 при зменшенні ШКФ вказує на взаємозв'язок між поглибленням ЕД та прогресуванням ниркової патології. Між показниками ET-I та NO_2 виявлена достовірна негативна помірна кореляція ($r = -0,57$), яка вказувала, що при зростанні ET-I знижується рівень NO_2 .

Таблиця 2

Вміст ET-1, ФНП α , ІЛ-1 β , NO_2 у хворих на ХХН: ДХН I-III стадій в залежності від ШКФ

Показники	Обстежені				
	Практично здорові ($n = 10$)	Хворі			
		ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м ² ($n = 24$)	p I-II	ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² ($n = 9$)	p II-III
ET-1, пг/мл	$6,1 \pm 0,17$	$10,5 \pm 0,65$	$p < 0,05$	$15,3 \pm 0,13$	$p < 0,05$
ФНП α , пг/мл	$26,9 \pm 1,18$	$52,6 \pm 1,17$	$p < 0,05$	$86,9 \pm 1,19$	$p < 0,05$
ІЛ-1 β , пг/мл	$53,4 \pm 0,54$	$69,9 \pm 0,44$	$p < 0,05$	$88,6 \pm 0,36$	$p < 0,05$
O_2 , мкмоль/л	$2,6 \pm 0,05$	$1,65 \pm 0,06$	$p > 0,05$	$1,5 \pm 0,05$	$p > 0,05$

Так оцінюючи, вміст ЕТ-1 у плазмі крові в залежності від три-валості захворювання відмічається його зростання від $8,7 \pm 0,17$ пг/мл при тривалості ХХН: ДХН до 5 років; при тривалості захворювання 5-10 років – $10,3 \pm 1,13$ пг/мл ($p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими $6,1 \pm 0,17$ пг/мл; а при тривалості захворювання більше 10 років це вже рівень $15,2 \pm 1,22$ пг/мл ($p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими $6,1 \pm 0,17$ пг/мл. В результаті проведених досліджень виявлена висока частота ознак ЕД у хворих на ХХН I-III стадій: ДХН. Тому таким хворим до комплексного лікування доцільно включати препарати, які б коригували змінену функцію ендотелію. Глибина виявлених порушень ЕД у хворих на ХХН: ДХН збільшується при прогресуванні ХХН, залежить від тривалості перебігу захворювання, а також від показників АТ.

В основній групі з включенням препарату Вессел Дуе Ф спостерігалось зниження ШОЕ з $33,72 \pm 16,93$ до $16,73 \pm 10,06$ од., ($P < 0,05$), при цьому серед хворих ХХН: ДХН - I — з $32,02 \pm 16,15$ до $17,20 \pm 11,82$ од., ($P < 0,05$), з ХХН: ДХН - II — з $34,02 \pm 18,00$ до $15,50 \pm 0,50$ од., ($P < 0,05$), в той час як в контрольній групі зниження ШОЕ зареєстровано на 6-11 день лікування. Динаміка лабораторних показників під впливом лікування з включенням препарату Вессел Дуе Ф корелювала з покращенням клінічної картини у пацієнтів. Важливо підкреслити задовільну переносимість препарату Вессел Дуе Ф хворими всіх груп.

Динаміка лабораторних показників у хворих на ХХН, що отримували препарат Вессел Дуе Ф та контрольної груп через місяць від початку включення хворих в дослідження свідчила про те, що у хворих, які отримували препарат Вессел Дуе Ф, відбулося вірогідне зменшення показника ШОЕ, рівня протеїнурії, еритроцитурії та тенденція до підвищення рівня гемоглобіну за умови його зниження, спостерігалось підвищення ШКФ.

Таблиця 3

Динаміка основних лабораторних показників функції нирок під впливом препарату Вессел Дуе Ф на фоні базисної терапії

Показники	Хворі на ХХН:ДХН			
	ХХН:ДХН, I ст (n=7) ШКФ > 90 мл/хв/1,73м ²		ХХН:ДХН, II ст (n=17) ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м ²	
	До лік.	Після лік.	До лік.	Після лік.
	M±t		M±t	
Креатинін, ммоль/л	0,08±0,01	0,06±0,02	0,10±0,07	0,07±0,02
Сечовина, ммоль/л	5,93±1,22	5,82±1,27	12,64±1,86	9,43±4,61*
Добова протеїнурія, г/добу	0,12±1,24	0,04±0,11*/* *	0,25±0,02	0,08±0,08*/*/*

Примітки: * – дані достовірні в порівнянні з вихідними;

** – дані достовірні в порівнянні з контролем.

Висновки. Таким чином, виходячи з даних літератури і власних спостережень, можна дійти висновку, що представник класу ГАГ – препарат Вессел Дуе Ф, який має широкий спектр дії, може успішно використовуватися для лікування діабетичної хвороби нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лобода О.М. и др. Вплив сулодексиду на рівень цитокінів в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію та хронічну хворобу нирок II-III стадії / О.М. Лобода, І.О. Дудар, В.Є. Дріяньська та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – 2 (22). – С. 12-15.
2. Мойсеєнко В.О. Нефрологічні захворювання як міждисциплінарна проблема – біорегуляційні підходи до

- терапії та попередження подальших порушень метаболізму в організмі // Биологическая терапия. – 2012. – № 2. – С.36-39.
3. Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Бичков О.А. Хронічна ниркова недостатність – патогенетичні аспекти прогресування та можливості фармакологічної корекції // Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 3(63). – ч.2. – С. 178-180.
 4. Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Пасько І.В. Роль інфузійної терапії в корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з кардіоренальним синдромом // Гематологія і трансфузіологія. Мат. II Міжнародного Конгресу з інфузійної терапії, Львів, 25-26 жовтня 2012р. – 2012. – № 4 д (15). – С. 271-273.
 5. Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова и др. // Сахарный диабет. –2011. – № 1. – С. 81-88.
 6. Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Возможности инкретиновой терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 59-66.
 7. Blouza S. et al. DAVET (Diabetic Albuminuria Vessel Tunisia Study Investigators) / S. Blouza, S. Dakhli, H. Abid et al. // Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. – J Nephrol. – 2010. – № 23(4). – P. 415-424.
 8. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. – 2010. – Vol. 3. – P. 99-105.
 9. Lewis E.J. Collaborative Study Group. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial / E.J. Lewis, J.B. Lewis, T. Greene et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – 58(5). – P. 729-736.

10. Masola V., Onisto M., Zaza G. et al. A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition // J. Transl. Med. – 2012. – № 10. – P. 213.
11. Moyseyenko V.O., Nykula T.D. Nefroprotective and antihypertensive effects of angiotensin receptor blockers in chronic glomerulonephritis patients. Nephrology. Dialysis. Transplantation.- 2006.- Vol. 21, Suppl. 4.- P. iv68 (SP 158).
12. Packham D.K., Wolfe R., Reutens A.T. et al. Collaborative Study Group. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – № 23(1). – P. 123-130.
13. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy // Drugs. – 2007. – Vol. 67. – № 18. – P. 2681-2696.


SUMMARY

GLYCOSAMINOGLYCANS IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Nykula T. D., Bryzhachenko T. P., Moyseyenko V. O.

(Kyiv)

The aim of this work was to study the effect of sulodexide on the course of CKD stages I-III: DHC, based on changes in endothelial dysfunction and the dynamics of serum cytokine levels. **Materials and methods** of research. In an open randomized study with simultaneous control, 48 patients with CKD I-III stages: DM (type 1 diabetes mellitus – 12, type 2 diabetes – 36) participated in treatment at the Kyiv City Scientific and Practical Center for Nephrology and Hemodialysis. Patients were divided into 2 groups: I group – 33 people (women – 14, men – 19 at the age of 58.3 ± 3.8 years) received standard therapy of ACEI / ARB, statins, diuretics (indapamide), at



least 6 months. + Wessel Doué F (sulodexide at 600 LSU IM 10 days, then 1 capsule (250 LSU) twice per day per os for 21 days, group II – 15 people (women – 7, men – 8, at the age of $57.6 \pm 3,3$ years) received an angiotensin converting enzyme (ACE inhibitor) (enalapril, monopril) or angiotensin receptor blocker (ARB) (telmisartan, candesartan), statins (atorvastatin, simvastatin), if necessary, correction of AD diuretics (indapamide) in Therapeutic dose of at least 6 months without Wessel Doué F. Results of Wessel Doué F has a positive effect on endothelial function (reduction of the production of pro-inflammatory cytokines, increase in the flux-dependent vasodilation), prevents the further development of endothelial dysfunction, and facilitates the restoration of a balance between endothelial factors of vasoconstriction and vasodilatation. The inclusion of Wessel Doué F leads to nephroprotective action, reduces renal endothelial synthesis of nitric oxide and reduces efferent renal resistance, thereby improving renal hemodynamics. **Conclusion:** A representative of the GAG class, the Wessel Doué F preparation, has a broad spectrum of action, which can be successfully used to treat diabetic kidney disease.

Key words: glycosaminoglycans, diabetes mellitus, diabetic kidney.