

ДИНАМИКА СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИКРОАНГИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Е. С. Крутиков, В. А. Житова*

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Негативное влияние хронической гипергликемии на сосудистую стенку при сахарном диабете характеризуется формированием эндотелиальной дисфункции и последующим развитием диабетической микроангиопатии. Коррекция микроангиопатии включает адекватный гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Но, учитывая многогранность метаболических и сосудистых изменений, необходим комплексный подход, направленный также на нормализацию реологических нарушений, ликвидацию гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования — оценка показателей сосудистых факторов (фактора Виллебранда, десквамированных эндотелиальных клеток, антитромбина III, протеина С, VEGF) и показателей капилляроскопии при лечении метилэтилпиридином пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в сравнении с терапией сулодексидом.

Методы. Обследовано 89 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, которые были разделены на две группы: 1-я группа — 42 пациента, получавших сулодексид; 2-я группа — 47 пациентов, получавших метилэтилпиридин. Продолжительность курса терапии составила 14 суток. В обеих группах до и после курса лечения определяли показатели состояния эндотелия: активность фактора Виллебранда, VEGF, количество десквамированных эндотелиальных клеток; показатели противосвертывающей системы: активность антитромбина III, протеина С; а также выполняли капилляроскопию с функциональной пробой и оксигенометрией.

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом до начала терапии выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, снижение антикоагулянтной защиты крови и констрикция капилляров. После проведенного лечения отмечалось значительное снижение активности фактора Виллебранда, VEGF и десквамированных эндотелиальных клеток как в 1-й, так и во 2-й группе. Отмечена положительная динамика показателей активности противосвертывающей системы; при капилляроскопии регистрировалось уменьшение диаметра переходных отделов капилляров и некоторое улучшение функциональных показателей.

Заключение. В ходе проведенного исследования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа установлено наличие эндотелиальной дисфункции и усиление прокоагулянтной активности крови. После курса терапии и сулодексидом, и метилэтилпиридином отмечалась тенденция к нормализации показателей эндотелиальной дисфункции и антикоагулянтной защиты крови. Метилэтилпиридин, как и сулодексид, может применяться в комплексной коррекции микроангиопатии у пациентов с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 10 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, метилэтилпиридинол, сулодексид, фактор Виллебранда, микроангиопатия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Крутиков Е.С., Житова В.А. Динамика сосудистых факторов при лечении микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 60–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-60-70>

Поступила 25.07.2020

Принята после доработки 10.10.2020

Опубликована 20.12.2020

VASCULAR FACTOR DYNAMICS IN THERAPY FOR MICROANGIOPATHY WITH UNDERLYING TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Evgeniy S. Krutikov, Viktoriya A. Zhitova*

Georgievsky Medical Academy,
Lenina blvd., 5/7, Simferopol, 295051, Russia

ABSTRACT

Background. The adverse impact of chronic hyperglycaemia on vascular wall in diabetes mellitus includes endothelial dysfunction with subsequent development of diabetic microangiopathy. Microangiopathy can be corrected via adequate glycaemic control for establishing a target level of glycated haemoglobin. Considering a multiplex nature of metabolic and vascular regulation, a comprehensive approach is required for simultaneous correction of rheological disorders, hypercoagulation and endothelial dysfunction.

Objectives. Estimation of vascular factors (von Willebrand factor, desquamated endothelium, antithrombin III, protein C, VEGF) and capillaroscopic patterns in therapy for type 1 diabetes with methylethylpyridinol in comparison with sulodexide.

Methods. A total of 89 patients with type 1 diabetes were examined and separated by two cohorts: 42 patients receiving sulodexide (cohort 1) and 47 patients receiving methylethylpyridinol (cohort 2). Therapy duration was 14 days. Both cohorts were estimated pre- and post-treatment endothelial conditions (activity of von Willebrand factor, VEGF, desquamated endothelial cell count), anticoagulant indicators (activity of antithrombin III, protein C) and had capillaroscopy with functional test and oximetry.

Results. Diabetes patients in pre-treatment exhibited signs of endothelial dysfunction, reduced blood anticoagulant protection and capillary constriction. Both cohorts in post-treatment showed the significantly reduced von Willebrand factor, VEGF activity and desquamated endothelial cell count. The anticoagulant system revealed positive dynamics; capillaroscopy reported limiting of the capillary transition zonal diameter and a certain improvement in functional performance.

Conclusion. Patients with type 1 diabetes were revealed with endothelial dysfunction and an increased blood procoagulant activity. Both sulodexide and methylethylpyridinol treatments improved endothelial dysfunction and anticoagulant blood protection. Both preparations can be used for complex microangiopathy correction in patients with <10-years history of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, endothelial dysfunction, methylethylpyridinol, sulodexide; von Willebrand factor, microangiopathy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Krutikov E.S., Zhitova V.A. Vascular factor dynamics in therapy for microangiopathy with underlying type 1 diabetes mellitus. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 60–70. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-60-70>

Submitted 25.07.2020

Revised 10.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Начинаясь как метаболическая патология, сахарный диабет (СД) уже спустя несколько лет приводит к формированию стойких патологических изменений сосудов. В дальнейшем сосудистая патология становится лидирующей причиной ухудшения качества жизни пациентов, их инвалидизации и летальных исходов [1].

Главной точкой приложения всех метаболических цепочек глюкозотоксичности является сосудистая стенка: на фоне повышения синтеза вазоконстрикторов, прокоагулянтов, повышения проницаемости базальной мембраны нарушается функционирование эндотелиальных клеток и, следовательно, всего микроциркуляторного русла [2–4]. Именно с теорией эндотелиотоксичности продуктов обмена глюкозы при СД связывают формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитие диабетической микроангиопатии [5–7].

Коррекция данных нарушений включает в первую очередь адекватный гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Однако, учитывая многогранность метаболических и сосудистых изменений, необходим комплексный подход, направленный также на нормализацию реологических нарушений, ликвидацию гиперкоагуляции и ЭД. В этом случае используются различные по своему химическому строению лекарственные вещества: гликозамиогликаны, антиоксиданты, витамины, гемодериваты и др. [8–10].

В клинической практике для достижения антиагрегантного, антитромботического, ангиопротекторного и фибринолитического эффектов применяется препарат сулодексид. Доказана его способность восстанавливать структуру эндотелиальных клеток и заряд базальной мембраны, корректировать умеренные реологические нарушения и снижать уровень протеинурии. Однако стоимость курсового лечения данным препаратом и относительно невысокая эффективность требуют поиска новых способов коррекции сосудистых и метаболических нарушений у больных с диабетическими микроангиопатиями.

Как одно из перспективных средств может рассматриваться отечественный препарат метилэтилпиридинол — ангиопротектор, антигипоксант

и антиоксидант. Он способствует уменьшению вязкости крови, агрегационной активности тромбоцитов и проницаемости сосудистой стенки; имеет фибринолитическую активность. В настоящее время метилэтилпиридинол активно применяется для местного лечения диабетической ретинопатии, а также в неврологии и кардиологии в комплексной терапии последствий нарушений мозгового и сердечного кровообращения. В то же время не изучено влияние метилэтилпиридинола на течение как дисфункции эндотелия, так и диабетической микроангиопатии в целом.

Цель исследования — оценка показателей сосудистых факторов (фактора Виллебранда, антитромбина III и протеина C, VEGF, десквамированных эндотелиальных клеток) и показателей капилляроскопии при лечении метилэтилпиридинолом пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в сравнении с терапией сулодексидом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В проспективное рандомизированное контролируемое одноцентровое простое слепое выборочное исследование были включены 89 пациентов (43 мужчин и 46 женщин) с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте $21,1 \pm 4,9$ года.

Исследуемые пациенты при поступлении в стационар были рандомизированы 1:1 на две группы: 1-я группа — 42 (47,2%) пациента, получавших в качестве дополнительной терапии сулодексид; 2-я группа — 47 (52,8%) пациентов, которые получали в дополнение к стандартной терапии метилэтилпиридинол. В качестве контроля была взята группа из 20 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения. В исследование включали пациентов с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 10 лет, получавших стационарное лечение в условиях терапевтического отделения 7-й городской клинической больницы г. Симферополя и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: пролиферативная диабетическая ретинопатия при офтальмоскопии глазного дна в условиях мидриаза; хроническая болезнь почек стадии 3Б и выше в соответствии с классификацией K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002);

перенесенные сердечно-сосудистые события по данным анамнеза и медицинской документации (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения); хроническая артериальная недостаточность стадии 2Б и выше (по R. Fontaine, 1954); хроническая сердечная недостаточность стадии 3 и выше (по функциональной классификации New York Heart Association, 1994); наследственная гиперхолестеринемия; заболевания печени; заболевания легких; травмы верхних конечностей в анамнезе; прием антиагрегантов, антикоагулянтов и оральных контрацептивов.

Условия проведения. Исследование проводилось на базе 7-й городской клинической больницы г. Симферополя с ноября 2017 по май 2018 г.

Продолжительность исследования. Продолжительность периода наблюдения составила 14 суток. Начальная и финишная точки для пациентов 1-й и 2-й групп равнялись соответственно 0 дню (при поступлении в стационар) и 14-му дню наблюдения.

Описание медицинского вмешательства. Протокол ведения пациентов включал стандартное комплексное обследование и лечение согласно алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (базис-болюсная терапия инсулинами, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину 2) [12]. Дополнительно к этому пациенты 1-й группы получали сулодексид («Весел Дуэ Ф», Alfa Wassermann) в дозе 600 ЛЕ/сут. внутривенно капельно на физиологическом растворе курсом 14 инъекций; 2-й группы — метилэтилпиридинол («Кардиоксипин», ОАО «Биосинтез») по 600 мг/сут. внутривенно капельно на физиологическом растворе курсом 14 инъекций.

Исходы исследования

Основным исходом исследования являлись показатели ЭД (активность фактора Виллебранда, уровень фактора роста сосудистого эндотелия, количество десквамированных эндотелиальных клеток) и активности факторов противосвертывающей системы (антитромбин III, протеин С), а также их изменение на фоне применения сулодексида и метилэтилпиридинола у пациентов с СД 1-го типа.

Дополнительными ожидаемыми результатами исследования были показатели капилляроскопии (длина капиллярных петель, диаметр артериальных, переходных, венозных отделов капилляров) и функциональные показатели (время восстановления капилляроскопических показа-

телей при выполнении пробы с холодным воздействием, уровень оксигенации капиллярной крови).

Анализ в подгруппах

Методы регистрации исходов. В обеих группах до и после курса лечения, а также в группе контроля определяли следующие показатели состояния эндотелия: активность фактора Виллебранда (фВФ) посредством агглютинации тромбоцитов в присутствии ристоцетина (ристомицина) (НПО «Ренам», Россия), уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) методом ИФА в сыворотке крови (ООО «Хема», Россия), количество десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в периферической крови (по методу J. Hladovec).

Во время исследования определяли следующие показатели противосвертывающей системы: активность антитромбина III оптическим методом регистрации количества паранитроанилина, выделенного после нейтрализации анти-тромбином III тромбина (НПО «Ренам», Россия), и активность протеина С оптическим методом измерения уровня паранитроанилина, высвобождающегося при гидролизации протеином С хромогенного субстрата (НПО «Ренам», Россия).

Всем исследуемым выполняли капилляроскопию с функциональной пробой (холодовое воздействие) с использованием цифрового микроскопа Dino-Lite CapillaryScope 500 Pro (Нидерланды), оценивая следующие показатели: длину капиллярных петель ($l_{\text{кап.}}$), диаметр артериальных ($d_{\text{арт.}}$), переходных ($d_{\text{пер.}}$), венозных ($d_{\text{вен.}}$) отделов капилляров. Полученные результаты выражали в мкм. Также производили оксигенометрию с помощью пульсоксиметра Onyx 9500 (Nonin, США) на безымянном пальце руки исследуемого. Данные указывали в %.

Для проведения пробы с холодным воздействием кисть руки помещали на 5 мин в воду с температурой 5–7 °С. По окончании данного времени регистрировали аналогичные морфологические показатели состояния капиллярной сети, оксигенометрию и время восстановления капилляроскопических показателей ($t_{\text{восст.}}$) до исходных значений в состоянии покоя.

Статистический анализ. Для статистической обработки материала использовали программный комплект Statistica 13 for Windows (StatSoft, США). С целью оценки типа распределения данных применяли критерий Колмогорова — Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального. Межгрупповые и внутригрупповые различия ко-

личественных признаков при нормальном распределении показателей оценивались с использованием критерия Стьюдента, а при отклонении от нормального — критерия Манна — Уитни. Различия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. В ходе исследования было проведено клиничко-лабораторное обследование 89 пациентов с СД 1-го типа на момент включения, а также спустя 14 суток с дальнейшей статистической обработкой результатов (рис. 1).

Средний уровень гликированного гемоглобина у исследуемых пациентов составил $9,2 \pm 1,6\%$, что является фактором высокого риска развития диабетической микроангиопатии [11]. У 49 (55,1%) пациентов с СД отмечался повышенный уровень альбумина в моче, который в среднем составил $54,7$ [43,7; 64,2] мг/сут. Среднее артериальное давление в группе исследуемых больных составило 98 ± 3 мм рт. ст. У 8 (9,0%) пациентов была выявлена артериальная гипертензия.

Основные результаты исследования. При сравнительном анализе результатов исследования у пациентов с СД до начала терапии по сравнению с контролем были выявлены признаки ЭД. Так, активность фВФ была в 2,3 раза выше ($p = 0,011$ для 1-й группы и $p = 0,008$ для 2-й группы), уровень VEGF — в 5 раз ($p = 0,002$ для 1-й группы и $p = 0,002$ для 2-й груп-

пы), а количество ДЭК — в 5,5 раза ($p = 0,002$ для 1-й группы и $p = 0,001$ для 2-й группы).

У пациентов с СД 1-го типа также были выявлены признаки дисбаланса факторов свертывающей и противосвертывающей систем в сторону гиперкоагуляции. Об этом свидетельствовало снижение в плазме крови активности основного плазменного фактора противосвертывающей системы — антитромбина III на 40% ($p = 0,019$ для 1-й группы и $p = 0,014$ для 2-й группы) и протеина С на 36% ($p = 0,022$ для 1 группы и $p = 0,018$ для 2-й группы).

По окончании курса терапии определялось значительное снижение активности фВФ как в 1-й ($p = 0,006$), так и во 2-й группе ($p = 0,004$) в сравнении с показателем до лечения (табл. 1). Однако во 2-й группе изменения данного показателя были более выраженными ($p = 0,037$ в сравнении с 1-й группой после лечения).

Уровень VEGF после курса терапии также снижался у пациентов 1-й и 2-й групп на 36,2 и 31,0% соответственно ($p = 0,009$ для 1-й группы и $p = 0,007$ для 1-й группы в сравнении с аналогичным показателем до лечения).

Количество ДЭК в периферической крови имело тенденцию к нормализации. Среди пациентов, получавших курс метилэтилпиридинола, количество эндотелиоцитов снизилось на 36,4% ($p = 0,006$) в сравнении с показателем до лечения. У пациентов, получавших сулодексид, зафиксировано снижение уровня ДЭК почти в 2 раза ($p = 0,001$). Между исследуемыми

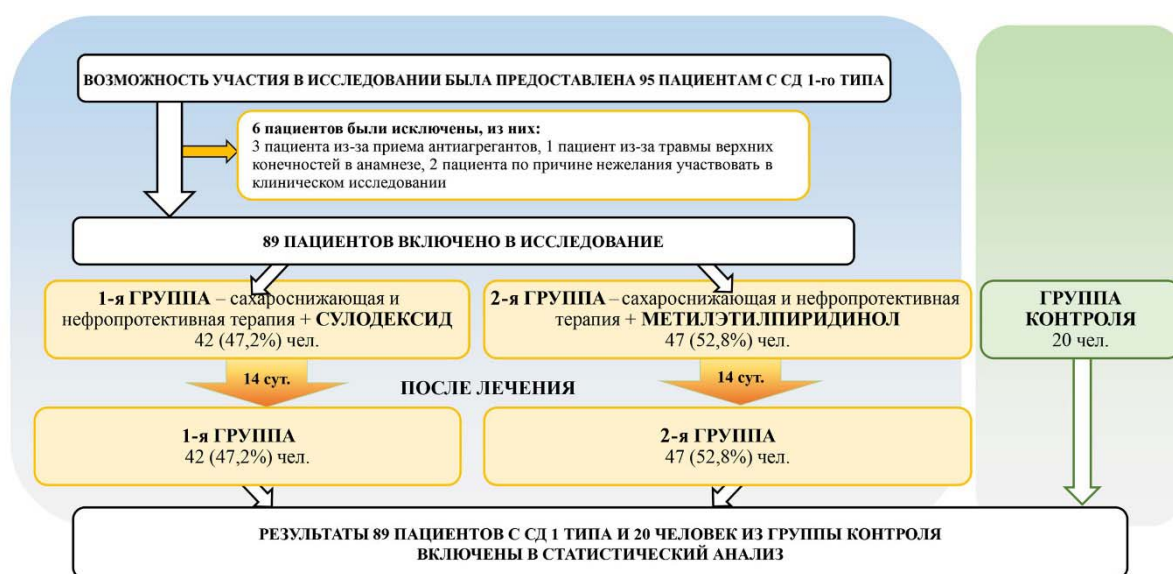


Рис. 1. Схема проведения исследования.
Fig. 1. Experimental design.

Таблица 1. Показатели эндотелиальной дисфункции и активности факторов антикоагулянтной защиты у пациентов с СД 1-го типа до и после лечения**Table 1.** Endothelial dysfunction and anticoagulant protection factor activity values in type 1 diabetes in pre- and post-treatment

Показатель	Контроль (n = 20)	1-я группа (до лечения) (n = 42)	1-я группа (после лечения) (n = 42)	2-я группа (до лечения) (n = 47)	2-я группа (после лечения) (n = 47)
VEGF (нг/мл)	204 [168; 221]	1022 [802; 1184]*	704 [518; 878]**	1063 [819; 1214]*	678 [481; 810]**
фВФ (%)	74 [63; 90]	171 [122; 213]*	137 [102; 168]**	169 [120; 202]*	110 [81; 139]**
ДЭК, 10 ⁴ (кл/л)	2 [0; 2]	12 [8; 15]*	6 [4; 9]**	11 [7; 13]*	7 [4; 11]**
Антитромбин III (%)	101 [84; 116]	60 [47; 81]*	89 [68; 114]**	63 [51; 82]*	73 [58; 94]**
Протеин С (%)	88 [72; 104]	58 [37; 74]*	60 [42; 75]**	55 [38; 71]*	84 [64; 122]**

Примечание: * — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между исследуемой и контрольной группами; ** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами; *** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие до и после лечения в одной группе.

Note: * $p < 0.05$ — statistical significance of study vs. control cohort; ** $p < 0.05$ — statistical significance of cohort 1 vs. 2; *** $p < 0.05$ — statistical significance of pre- vs. post-treatment within cohort.

группами статистически значимых различий не выявлено.

У пациентов с СД как 1-й, так и 2-й группы после лечения отмечена положительная динамика показателя активности антитромбина III. Однако в 1-й группе данные изменения имели статистическую значимость в сравнении не только с показателем до лечения ($p = 0,016$), но и со 2-й группой по окончании курса терапии ($p = 0,024$).

Уровень протеина С статистически значимо после лечения был выше во 2-й группе ($p = 0,021$ в сравнении с 1-й группой после лечения), что соответствует показателям в группе контроля.

Таким образом, у исследуемых пациентов с СД 1-го типа определялись ЭД и снижение функциональной активности факторов противосвертывания. Проведенная терапия оказала положительное влияние как на состояние эндотелия, так и на баланс свертывающей и противосвертывающей систем в обеих исследуемых группах.

Дополнительные результаты исследования. Капилляроскопия с холодовой пробой выявила выраженную вазоконстрикцию в обеих группах пациентов с СД. Регистрировалось укорочение капиллярных петель ($p = 0,023$ для 1-й группы и $p = 0,026$ для 2-й группы), уменьшение $d_{арт}$ ($p = 0,014$ для 1-й группы и $p = 0,016$ для 2-й группы) в сравнении с аналогичными показателями в покое. У пациентов с СД 1-го типа также отмечалось уменьшение функциональных резервов капиллярного звена — снижалась оксигенация ($p = 0,028$ для 1-й группы и $p = 0,027$ для 2-й группы в сравнении с холодовой пробой в покое), удлиня-

лось $t_{восст.}$ ($p = 0,017$ для 1 и $p = 0,02$ для 2-й групп соответственно), требовалось больше времени для нормализации капилляроскопических показателей.

При проведении капилляроскопии с холодовой пробой после терапии метилэтилпиридином отмечалось выраженное снижение $d_{пер.}$ ($p = 0,024$ в сравнении с показателем до лечения и $p = 0,031$ в сравнении с 1-й группой). Уровень оксигенации периферической крови во 2-й группе был практически идентичен контрольной группе, а $t_{восст.}$ сократилось на 8,3% в сравнении с показателем до лечения ($p = 0,036$). В группе пациентов, получавших сулодексид, регистрировалось уменьшение $d_{пер.}$ и некоторое улучшение функциональных показателей. Однако данные изменения не имели статистической значимости (табл. 2).

Нежелательные явления. Во время проведения исследования не было отмечено нежелательных явлений как в 1-й, так и во 2-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования. Проведенное исследование выявило у пациентов с длительностью СД 1-го типа менее 10 лет повышение VEGF, активности фВФ и ДЭК, что указывает на наличие ЭД, а также повышение активности антитромбина III и протеина С, подтверждающее усиление прокоагулянтной активности крови. Терапия сулодексидом у пациентов с СД 1-го типа приводила к более значимому повышению активности антитромбина III в сравнении с метилэтилпиридином. Оценка эффективности терапии метилэтилпиридином для коррекции ЭД выявила преимущества

Таблица 2. Капилляроскопия с холодной пробой у пациентов с СД 1-го типа до и после проведенного лечения
Table 2. Capillaroscopy with cold test in type 1 diabetes in pre- and post-treatment

Показатель	Контроль (n = 20)	1-я группа (до лечения) (n = 42)	1-я группа (после лечения) (n = 42)	2-я группа (до лечения) (n = 47)	2-я группа (после лечения) (n = 47)
$I_{\text{кап.}}$ (мкм)	171,7 [152,5; 219,9]	147,4 [108,4; 181,6]*	148,2 [107,8; 182,4]*	144,8 [110,2; 178,5]*	147,3 [111,5; 179,3]*
$d_{\text{арт.}}$ (мкм)	9,2 [8,5; 10,2]	6,4 [5,2; 8,4]*	6,3 [5,1; 8,2]*	6,2 [5,1; 8,7]*	6,5 [5,2; 9,1]*
$d_{\text{пер.}}$ (мкм)	13,4 [12,1; 15,2]	17,2 [14,3; 20,2]*	15,2 [12,8; 18,7]*	16,8 [13,8; 23,5]*	13,3 [11,8; 17,7]**/****
$d_{\text{вен.}}$ (мкм)	14,4 [13,1; 16,8]	14,3 [11,6; 17,1]	14,2 [11,3; 16,9]	14,1 [11,4; 17,3]	14,4 [11,2; 17,9]
Оксигенация (%)	98 [97; 98]	95,5 [94; 97]*	95 [95; 98]*	95 [94; 97]*	96 [95; 98]
$t_{\text{восст.}}$ (с)	220 [195; 270]	295 [265; 410]*	285 [245; 380]*	290 [245; 400]*	240 [215; 365]**/****

Примечание: * — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между исследуемой и контрольной группами; ** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие в одной группе до и после лечения; *** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами.

Note: * $p < 0.05$ — statistical significance of study vs. control cohort; ** $p < 0.05$ — statistical significance of pre- vs. post-treatment within cohort; *** $p < 0.05$ — statistical significance of cohort 1 vs. 2.

данного препарата в снижении активности фВФ и повышении протеина С.

Обсуждение основного результата исследования. Выявленное в ходе нашего исследования снижение активности антикоагулянтных факторов также может ускорять развитие диабетической микроангиопатии за счет ухудшения реологических свойств крови, в первую очередь на уровне капилляров. Данные изменения усиливают выраженность хронической гипоксии и нарушений трофики эндотелиоцитов.

В то же время активированный фВФ участвует в процессах свертывания крови (обеспечивает прикрепление тромбоцитов к поврежденному эндотелию), а протеин С является цитопротективным агентом (препятствует гипоксическому повреждению эндотелиоцитов, снижает уровни цитокинов, молекул адгезии, индикаторов апоптоза [активность каспазы-3, деградация ДНК, миграция фосфатидилсерина] и лейкоцитарной инфильтрации) [13]. Поэтому для эффективной профилактики микроангиопатии следует выбирать средства, направленные на нормализацию сразу трех основных компонентов нарушения микроциркуляции: ДЭ, гиперкоагуляции, реологических нарушений.

Сравнивая эффективность терапии препаратами с множественными фармакологическими эффектами — метилэтилпиридинола и сулодексида, установили их положительное влияние как на функциональное состояние эндотелия, так и на показатели антикоагулянтной защиты крови. Однако использование метилэтилпиридинола приводило к более выраженному сни-

жению активности факторов ЭД (фВФ, VEGF) в сравнении с аналогичным курсом сулодексида. Учитывая важность формирования ЭД не только в патогенезе диабетических микроангиопатий, но и в формировании общего сердечно-сосудистого риска [14, 15], метилэтилпиридинол может быть рекомендован для коррекции ЭД и нормализации активности антикоагулянтной защиты у пациентов с СД 1-го типа.

Таким образом, применение метилэтилпиридинола, который уже зарекомендовал себя как ангиопротектор в лечении диабетической ретинопатии, может быть расширено с целью коррекции ЭД и активности факторов противосвертывания в комплексной профилактике диабетической микроангиопатии.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является его дизайн — одномоментное, без предварительного расчета размера выборки, а также обследование ограниченного контингента пациентов с СД (только 1-го типа и длительностью заболевания менее 10 лет, без заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных повлиять на капилляроскопическую картину).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у пациентов с СД 1-го типа установлено наличие ЭД, что подтверждалось регистрацией повышения VEGF, активности фВФ и ДЭК. Наличие СД у исследуемых лиц также приводило к усилению прокоагулянтной активности крови посредством повышения активности антитромбина III и протеина С.

После курса терапии и сулодексидом, и метилэтилпиридином отмечалась тенденция к нормализации показателей ЭД, а также повышение антикоагулянтной защиты крови.

Метилэтилпиридин, как и сулодексид, может применяться в комплексной коррекции микроангиопатии у пациентов с длительностью СД 1-го типа менее 10 лет.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный универси-

тет им. В.И. Вернадского» (бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, Россия), протокол № 11 от 26.06.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Committee for Ethics of Vernadsky Crimean Federal University (Lenina blvd., 5/7, Simferopol, Russia), Protocol No. 11 of 26 June, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irace C., Messiniti V., Tassone B., Cortese C., Barrett E.J., Gnasso A. Evidence for congruent impairment in micro and macrovascular function in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187525. DOI: 10.1371/journal.pone.0187525
2. Yoshida S., Murata M., Noda K., Matsuda T., Saito M., Saito W., et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2018; 62(2): 256–264. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
3. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(6): 733–742. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
4. Scardina G., Citarrella R., Messina P. Diabetic Microangiopathy of Oral Mucosa Depends on Disease Duration and Therapy. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 5613–5619. DOI: 10.12659/msm.902612
5. Maldonado G., Guerrero R., Paredes C., Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc. Res.* 2017; 112: 41–46. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.03.001
6. De Ciuceis C., Agabiti-Rosei C., Rossini C., Caletti S., Coscignano M.A., Ferrari-Toninelli G., et al. Microvascular density and circulating endothelial progenitor cells before and after treatment with incretin mimetics in diabetic patients. *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(4): 369–378. DOI: 10.1007/s40292-018-0279-7
7. Sové R.J., Goldman D., Fraser G.M. A computational model of the effect of capillary density variability on oxygen transport, glucose uptake, and insulin sensitivity in prediabetes. *Microcirculation*. 2017; 24(2). DOI: 10.1111/micc.12342
8. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., Hosseinzadeh A., Reiter R.J., Safa M., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2018; 193: 20–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.001
9. De Ciuceis C., Savoia C., Arrabito E., Porteri E., Mazza M., Rossini C., Duse S., Semeraro F., Agabiti Rosei C., Alonzo A., Sada L., La Boria E., Sarkar A., Petroboni B., Mercantini P., Volpe M., Rizzoni D., Agabiti Rosei E. Effects of a long-term treatment with aliskiren or ramipril on structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2014; 64(4): 717–724. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.03380
10. Deng Y., Han X., Yao Z., Sun Y., Yu J., Cai J., et al. PPAR α Agonist Stimulated Angiogenesis by Improving Endothelial Precursor Cell Function Via a NLRP3 Inflammasome Pathway. *Cell Physiol. Biochem*. 2017; 42(6): 2255–2266. DOI: 10.1159/000479999
11. Ильин А.В., Арбузова М.И., Князева А.П. Гликированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований. *Сахарный диабет*. 2008; 11(2): 60–64. DOI: 10.14341/2072-0351-5762
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8
13. Shahzad K., Gadi I., Nazir S., Al-Dabet M.M., Kohli S., Bock F., et al. Activated protein C reverses epigenetically sustained p66Shc expression in plaque-associated macrophages in diabetes. *Commun. Biol.* 2018; 1: 104. DOI: 10.1038/s42003-018-0108-5

14. Roustit M., Loader J., Deussenbery C., Baltzis D., Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3401–3408. DOI: 10.1210/jc.2016-2030
15. Uyar S., Balkarlı A., Erol M.K., Yeşil B., Tokuç A., Durmaz D., et al. Assessment of the relationship between diabetic retinopathy and nailfold capillaries in type 2 diabetics with a noninvasive method: nailfold videocapillaroscopy. *J. Diabetes. Res.* 2016; 2016: 7592402. DOI: 10.1155/2016/7592402

REFERENCES

1. Irace C., Messiniti V., Tassone B., Cortese C., Barrett E.J., Gnasso A. Evidence for congruent impairment in micro and macrovascular function in type 1 diabetes. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187525. DOI: 10.1371/journal.pone.0187525
2. Yoshida S., Murata M., Noda K., Matsuda T., Saito M., Saito W., et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2018; 62(2): 256–264. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
3. Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016; 12(6): 733–742 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
4. Scardina G., Citarrella R., Messina P. Diabetic Microangiopathy of Oral Mucosa Depends on Disease Duration and Therapy. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 5613–5619. DOI: 10.12659/msm.902612
5. Maldonado G., Guerrero R., Paredes C., Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc. Res.* 2017; 112: 41–46. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.03.001
6. De Ciuzeis C., Agabiti-Rosei C., Rossini C., Caletti S., Coschignano M.A., Ferrari-Toninelli G., et al. Microvascular density and circulating endothelial progenitor cells before and after treatment with incretin mimetics in diabetic patients. *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(4): 369–378. DOI: 10.1007/s40292-018-0279-7
7. Sové R.J., Goldman D., Fraser G.M. A computational model of the effect of capillary density variability on oxygen transport, glucose uptake, and insulin sensitivity in prediabetes. *Microcirculation.* 2017; 24(2). DOI: 10.1111/micc.12342
8. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., Hosseinzadeh A., Reiter R.J., Safa M., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2018; 193: 20–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.001
9. De Ciuzeis C., Savoia C., Arrabito E., Porteri E., Mazza M., Rossini C., Duse S., Semeraro F., Agabiti Rosei C., Alonzo A., Sada L., La Boria E., Sarkar A., Petroboni B., Mercantini P., Volpe M., Rizzoni D., Agabiti Rosei E. Effects of a long-term treatment with aliskiren or ramipril on structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension.* 2014; 64(4): 717–724. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.03380
10. Deng Y., Han X., Yao Z., Sun Y., Yu J., Cai J., et al. PPAR α Agonist Stimulated Angiogenesis by Improving Endothelial Precursor Cell Function Via a NLRP3 Inflammasome Pathway. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 42(6): 2255–2266. DOI: 10.1159/000479999
11. Il'in A.V., Arbuzova M.I., Knyazeva A.P. Glycated hemoglobin as a key parameter in monitoring patients with diabetes mellitus. Optimal research organization. *Diabetes mellitus.* 2008; 11(2): 60–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/2072-0351-5762
12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017; 20(1): 1–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM20171S8
13. Shahzad K., Gadi I., Nazir S., Al-Dabet M.M., Kohli S., Bock F., et al. Activated protein C reverses epigenetically sustained p66Shc expression in plaque-associated macrophages in diabetes. *Commun. Biol.* 2018; 1: 104. DOI: 10.1038/s42003-018-0108-5
14. Roustit M., Loader J., Deussenbery C., Baltzis D., Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3401–3408. DOI: 10.1210/jc.2016-2030
15. Uyar S., Balkarlı A., Erol M.K., Yeşil B., Tokuç A., Durmaz D., et al. Assessment of the relationship between diabetic retinopathy and nailfold capillaries in type 2 diabetics with a noninvasive method: nailfold videocapillaroscopy. *J. Diabetes. Res.* 2016; 2016: 7592402. DOI: 10.1155/2016/7592402

ВКЛАД АВТОРОВ

Крутиков Е.С.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Житова В.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ полученных данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа данных исследования.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Krutikov E.S.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zhitova V.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Resource support of research — provision of laboratory samples.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крутиков Евгений Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор; директор медицинской академии им. С.И. Георгиевского, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины медицинской академии им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Evgeniy S. Krutikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University

<https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Житова Виктория Андреевна* — ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1772-6399>

Контактная информация: e-mail: wiki.jitowa@yandex.ru; тел.: +7 (978) 835-00-18;

бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295006, Россия.

Viktoriya A. Zhitova* — Research Assistant, Chair of Internal Medicine No. 1 with a course on clinical pharmacology at Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1772-6399>

Corresponding author: e-mail: wiki.jitowa@yandex.ru; tel.: 8(978)835 00 18;

Lenina av., 5/7, Simferopol, Crimea, 295006, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author