

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.88
УДК 616.61- 036.12-082

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

І.С. Михалойко¹, Р.І. Яцишин¹, І.Я. Михалойко²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургічних хвороб, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-7943-9029, e-mail: iralishn@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609, e-mail: yatsyshyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6288-1806, e-mail: muxalojko@i.ua

Резюме. Метою даного дослідження була оцінка ефективності сулодексиду в лікуванні хворих на гломерулонефрит.

Матеріали і методи. Проведено проспективне когортне дослідження за участю 125 пацієнтів із ГН, які перебували на лікуванні в Івано-Франківській обласній клінічній лікарні (Україна) у 2021-2022 роках. До дослідження були включені лише пацієнти з протеїнурією 0,3 – 3,5 г/добу, ХХН 1–3 стадії та діагнозом ГН. Під час дослідження всім пацієнтам проводили стандартне обстеження, яке включало загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Лікування хворих здійснювали згідно міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з гломерулярними захворюваннями.

Усі пацієнти були розподілені на 2 групи. 1 група отримувала базисну терапію, 2 група одержувала сулодексид у формі капсул для прийому всередину по 250 ліпопротеїноліпазних одиниць 2 рази на добу додатково до базисної терапії. Тривалість лікування становила 6 місяців. Не було суттєвих відмінностей у вихідних демографічних і клініко-лабораторних даних між двома досліджуваними групами.

Ефективність лікування оцінювали за рівнем протеїнурії, ШКФ та частотою тромбоемболічних і серцево-судинних подій, що виникали протягом періоду спостереження.

Результати. Проведене дослідження показало, що додаткове застосування сулодексиду протягом 6 місяців достовірно знижувало рівень протеїнурії у хворих на ГН. Оскільки швидкість клубочкової фільтрації залишалася стабільною або навіть зростала, зниження протеїнурії не можна пояснити зміною фільтраційної здатності нирок. Також нами відмічено достовірне зниження рівня фактора Віллебранда та тромбомодуліну в групі хворих, які додатково отримували сулодексид протягом 6 місяців.

Висновки. Додаткове застосування сулодексиду у хворих на ГН статистично вірогідно знижувало рівень протеїнурії, запобігаючи прогресуванню ХХН. Аналіз статистичних даних показав, що застосування сулодексиду протягом 6 місяців статистично вірогідно знижує рівні тромбомодуліну та фактора Віллебранда у сечі хворих на ГН, що вказує на відновлення цілісності та функції ендотелію.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, ендотеліальна дисфункція, фактор Віллебранда, тромбомодулін, лікування, глікозаміноглікани, сулодексид.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХНН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. ХНН погіршує якість життя, потребує тривалого спостереження та лікування [1]. Частота ХНН досить висока і становить близько 15 % серед дорослого населення у розвинених країнах [2]. Пацієнти з ХНН мають високий ризик смертності від серцево-судинних захворювань, і він значно зростає зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), у 3а стадії ХНН він збільшується в 4,3 рази, у 3б – у 5,2 рази, а на 4 стадії, коли ШКФ падає нижче 30 мл/хв/1,73 м², ризик серцево-судинної смертності зростає у 14 разів [3].

Порушення функції ендотеліальних клітин є основною ланкою патогенезу, як серцево-судинних захворювань, так і ХНН. Нирки мають біля 30 % всієї ендотеліальної вистілки судин організму, у них є великий пул ендотеліоцитів, який представляє собою перший бар'єр на шляху ультрафільтрації в капілярах клубочків [4]. У процесі імунного запалення під впливом імунних комплексів і прозапальних цитокінів в

клубочках нирки пошкоджується ендотелій, відбувається експресія тромбогенних факторів та відзначається локальна активація системи гемостазу з розвитком мікротромбозів та випаданням фібрину [5]. Поступова трансформація фібрину в гіалін призводить до склерозування ниркової тканини з подальшим розвитком ниркової недостатності [6]. Тому ключовим завданням у попередженні розвитку ниркової недостатності є підтримка ендотелію судин у функціональному стані [7].

Функціональна ефективність ендотелію та стійкість до пошкоджень забезпечується цілісністю глікокаліксу, який складається переважно з глікозаміногліканів і регулює проникність ендотелію [8]. Крім того, глікозаміноглікани є основними компонентами базальної мембрани клубочка, які створюють її негативний заряд і перешкоджають проходженню малих негативно заряджених молекул, у тому числі альбумінів, через нирковий фільтр. Зниження їх концентрації в базальній мембрані підвищує її проникність

для білкових молекул і, як наслідок, виникає протеїнурія [9].

Обґрунтування дослідження. Сулодексид є ендотеліо- та ангіопротектором, який складається із суміші двох глікозаміногліканів: гепарансульфату (80%) і дерматансульфату (20%). В ендотелії кровоносних судин абсорбується 90 % сулодексиду, що перевищує його концентрацію в тканинах інших органів у 20-30 разів [10]. Численні біологічні ефекти сулодексиду (антитромботичні, протизапальні та захист ендотелію) сприяють його широкому клінічному застосуванню [11]. Своєчасний захист ендотелію та застосування антиагрегантної терапії може суттєво змінити перебіг ХХН і служити ранньою профілактикою тромбо-емболічних та серцево-судинних подій у хворих на ХХН, тому ми вирішили вивчити клінічну ефективність сулодексиду у хворих на гломерулонефрит (ГН) та його вплив на основні ланки патогенезу цього захворювання.

Метою даного дослідження була оцінка ефективності сулодексиду в лікуванні хворих на гломерулонефрит.

Матеріали та методи. Було проведено проспективне когортне дослідження за участю 125 пацієнтів із ГН, які перебували на лікуванні в Івано-Франківській обласній клінічній лікарні (Україна) у 2021-2022 роках.

Дослідження проводилось відповідно до міжнародних стандартів щодо скоординованої участі респондентів, етичного компоненту дослідження та збору біоматеріалу (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО)). Дослідження схвалено локальною етичною комісією Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти підписали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік старше 18 років, наявність протеїнурії 0,3-3,5 г/добу, ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м². Критеріями виключення були: відмова пацієнта від участі в дослідженні, вік < 18 років, протеїнурія > 3,5 г/добу, системні захворювання сполучної тканини, системний васкуліт, цукровий діабет 1 та 2 типу, тромбоемболічні та серцево-судинні події в анамнезі, хронічна серцева недостатність III-IV функціональний клас (за класифікацією NYHA), відомості про гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, онкологічні захворювання, гостру та хронічну печінкову недостатність, психічні розлади.

Серед пацієнтів було 110 чоловіків (88,0 %; 95 % ДІ 81,0-93,1) і 15 жінок (12,0 %; 95 % ДІ 6,9-19,0). Середній вік пацієнтів становив 46 (41; 49) років.

Клінічний діагноз встановлено на підставі стандартних методів обстеження згідно з класифікацією хвороб нирок та протоколами ведення хворих на ХХН. Під час дослідження всім пацієнтам проводили обстеження, яке включало загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Біохімічні дослідження та імуноферментний аналіз проводили в лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

Було вивчено рівні тромбомодуліну та фактора Віллебранда в сироватці крові та сечі. Розчинний

тромбомодулін і фактор Віллебранда можуть секретуватися лише з пошкоджених ендотеліальних клітин, тому їх вважають маркерами пошкодження ендотелію [12, 13].

Концентрацію тромбомодуліну і фактора Віллебранда кількісно визначали в сироватці крові та сечі за допомогою набору реагентів Human TM Elisa Kit (Elabscience, США) і Human VWF Elisa Kit (Elabscience (США)). Діапазон визначення концентрації фактора Віллебранда: 1,56-100 нг/мл. Чутливість: 0,94 нг/мл. Діапазон виявлення концентрацій тромбомодуліну: 62,50-4000 пг/мл. Чутливість: 37,50 пг/мл [14].

Лікування хворих здійснювали згідно міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з гломерулярними захворюваннями [15].

Усі пацієнти відповідно до лікування були розподілені на 2 групи. Перша група (62 особи) отримувала базисну терапію, відповідно до міжнародних рекомендацій, а друга група (63 особи) додатково до базисної терапії отримувала сулодексид. Методика застосування сулодексиду: 1 капсула (250 ліпопротейніліпазних одиниць) 2 рази на добу між прийомами їжі. Тривалість лікування 6 місяців.

Ефективність лікування оцінювали за рівнем протеїнурії, ШКФ та частотою тромбоемболічних і серцево-судинних подій, що виникали протягом періоду спостереження.

Точкою початку спостереження за пацієнтом була дата підписання інформованої згоди. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, а сурогатними кінцевими точками були випадки серцево-судинних і тромбоемболічних подій.

Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення STATISTICA 8 (StatSoft, Serial STA862D175437Q). Частота якісних показників представлена в абсолютних (n) і відносних (%) частотах із зазначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) у вигляді «n (%; 95% ДІ)». При аналізі кількісних даних необхідно було визначити характер розподілу значень показників за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для кількісних даних з аномальним розподілом використовували медіану та 25-75 квартилі (Me (Q25-Q75)). Кількісні показники з аномальним розподілом значень у 2 незалежних групах порівнювали за критерієм Манна-Уїтні. Порівняння 2 незалежних груп за якісним показником проводили за точним критерієм Фішера.

Результати дослідження. ХХН I стадії діагностовано у 33 пацієнтів (26,4%; 95% ДІ 18,9-35,0), ХХН II стадії – у 26 пацієнтів (20,8%; 95% ДІ 14,1-29,0), ХХН IIIa стадії – у 32 пацієнтів (25,6%; 95% ДІ 18,2-34,2), а ХХН IIIb стадії – у 34 пацієнтів (27,2%; 95% ДІ 19,6-35,9).

У 72 пацієнтів (57,6%; 95% ДІ 48,4-66,4) діагноз ГН підтверджено морфологічно: у 23 пацієнтів (31,9%; 95% ДІ 21,4-44,0) виявлена мембранозна нефропатія, у 17 пацієнтів (23,6%; 95% ДІ 14,4-35,1) діагностовано мезангіопроліферативний ГН, у 16 пацієнтів (22,2%; 95% ДІ 13,3-33,6) – фокально-сегментарний гломерулосклероз, у 9 пацієнтів (12,5%; 95% ДІ 5,9-22,4) – нефропатія з мінімальними змінами, у 7 пацієнтів (9,7 %; 95% ДІ 4,0-19,0) був

підтверджений мембранопроліферативний (мезангіокапілярний) ГН.

Базові демографічні, клінічні та лабораторні характеристики двох груп пацієнтів наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Вихідні характеристики досліджуваних груп

	I група (n=62)	II група (n=63)	p
Вік, роки Me (Q25-Q75)	42 (36; 48)	48 (42; 51)	0.871
Тривалість захворювання, роки (Me (Q25-Q75))	10 (7; 14)	12 (8; 16)	0.644
Мембранозна нефропатія (%; 95% ДІ)	19.4 (10.4-31.4)	17.5 (9.1-29.1)	0.745
Мезангіопрولیферативний ГН (%; 95% ДІ)	12.9 (5.7-23.9)	14.3 (6.7-25.4)	0.812
Фокально-сегментарний гломерулосклероз (%; 95% ДІ)	12.9 (5.7-23.9)	12.7 (5.6-23.5)	1.000
ГН з мінімальними змінами (%; 95% ДІ)	8.1 (2.7-17.8)	6.3 (1.8-15.5)	0.657
Мезангіокапілярний ГН (%; 95% ДІ)	6.5 (1.8-15.7)	4.8 (1.0-13.3)	0.593
Креатинін, мкмоль/л Me (Q25-Q75)	128.5 (91.4; 175.3)	168.2 (125.2; 212.8)	0.433
Сечовина, ммоль/л Me (Q25-Q75)	11.4 (7.8; 13.3)	14.8 (11.5; 16.3)	0.642
ШКФ, мл/хв/ 1.73 м ² Me (Q25-Q75)	62 (37; 92)	66 (43; 94)	0.761
ДВБ, мг/ добу Me (Q25-Q75)	1832 (1123; 2545)	2242 (1987; 2624)	0.124
Тромбомодулін у сироватці крові, пг/мл Me (Q25-Q75)	105.5 (75.8; 130.4)	111.2 (84.2; 137.6)	0.251
Тромбомодулін у сечі, пг/мл Me (Q25-Q75)	225.6 (173.5; 268.9)	243.6 (193.5; 284.2)	0.693
Фактор Віллебранда у сироватці крові, нг/мл Me (Q25-Q75)	55.2 (34.6; 71.7)	48.8 (29.5; 68.3)	0.575
Фактор Віллебранда у сечі, нг/мл Me (Q25-Q75)	89.7 (54.8; 102.9)	93.5 (56.7; 106.2)	0.945
Лікування глюкокортикостероїдами (%; 95% ДІ)	30.6 (19.6- 43.7)	30.2 (19.2-43.0)	1.000
Лікування іАПФ (%; 95% ДІ)	66.1 (53.0-77.7)	68.3 (55.3-79.4)	0.842
Лікування БРА (%; 95% ДІ)	33.3 (22.0-46.3)	30.2 (19.2-43.0)	0.981

Скорочення: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; ДІ – довірчий інтервал; ДВБ – добова втрата білка; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; Me (Q25-Q75) – медіана та квартилі.

Як показано в таблиці 1, не було суттєвих відмінностей у вихідних демографічних і клініко-лабораторних даних між двома досліджуваними групами. Також, не було достовірної різниці в схемах лікування базисної терапії: достовірно не відрізнялась кількість хворих в обох групах, які приймали стабільну підтримуючу глюкокортикостероїдну терапію (метилпреднізолон 4 мг через день) (p=1,000), інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) (p=0,842) та блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) (p=0,981).

У наших попередніх дослідженнях було показано, що у хворих на ГН концентрація тромбомодуліну

і фактора Віллебранда у сироватці крові достовірно не відрізнялася від групи здорових осіб (p>0,05), але їх рівень у сечі значно перевищував значення в цій групі (p<0,05), що може свідчити про пошкодження ендотелію в клубочках нирок внаслідок впливу прозапальних цитокінів [12].

Після 6 місяців лікування сулодексидом ми спостерігали достовірне зниження рівня протеїнурії у хворих на ГН (табл. 2). Оскільки ШКФ залишалася стабільною або навіть збільшувалася, зниження протеїнурії не можна пояснити зміною фільтраційної здатності нирок.

Таблиця 2

Лабораторні параметри досліджуваних груп на початку та після лікування

Досліджувані групи	До початку лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
ДВБ мг/день Me (Q25-Q75)			
I група (n=62)	1832 (1123; 2545)	1343 (986; 1678) p=0.125	956 (765; 1233) p=0.032 p ₁ =0.041
II група (n=63)	2242 (1987; 2624)	879 (657; 1158) p=0.016	567 (356; 745) p=0.001 p ₁ =0.027 p ₂ =0.024
ШКФ мл/хв/1.73 м ² Me (Q25-Q75)			
I група (n=62)	62 (37; 92)	64 (39; 97) p=0.872	59 (32; 89) p=0.891 p ₁ =0.845
II група (n=63)	66 (43; 94)	69 (45; 96) p=0.916	73 (50; 102) p=0.652 p ₁ =0.774 p ₂ =0.081
Тромбомодулін у сечі, пг/мл Me (Q25-Q75)			
I група (n=62)	225.6 (173.5; 268.9)	204.6 (167.5; 243.5) p=0.547	192.7 (164.7; 237.4) p=0.256 p ₁ =0.674
II група (n=63)	243.6 (193.5; 284.2)	185.7 (156.5; 221.4) p=0.375	78.4 (35.9; 102.2) p=0.012 p ₁ =0.034 p ₂ =0.028
Фактор Віллебранда у сечі, нг/мл Me (Q25-Q75)			
I група (n=62)	89.7 (54.8; 102.9)	67.8 (45.4; 85.7) p=0.479	56.8 (41.9; 76.8) p=0.221 p ₁ =0.847
II група (n=63)	93.5 (56.7; 106.2)	62.7 (43.7; 82.1) p=0.538	24.8 (16.4; 42.6) p=0.026 p ₁ =0.034 p ₂ =0.041

Скорочення: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ДВБ – добова втрата білка; Me (Q25-Q75) – медіана та квартилі.

Примітки: p - достовірність різниці показників до лікування та через 1 і 6 місяців після лікування;

p₁ - достовірність різниці показників через 1 місяць і через 6 місяців після лікування;

p₂ - достовірність різниці показників через 6 місяців після лікування в II групі в порівнянні з I групою.

Як показано в таблиці 2, через 1 місяць не відзначено достовірної різниці у рівнях тромбомодуліну та фактора Віллебранда в сечі хворих на ГН як у I, так і в II групі пацієнтів. Проте через 6 місяців рівень цих маркерів ендотеліальної дисфункції достовірно знизився в сечі пацієнтів II групи, що може свідчити про відновлення цілісності та функції ендотелію у пацієнтів під впливом запропонованої терапії.

12 (19,0 %; 95 % ДІ 10,2-30,9) пацієнтів повідомили про принаймні одну побічну подію, пов'язану з прийомом сулодексиду. Нудота виникла у 6 пацієнтів (9,5 %; 95 % ДІ 3,6-19,6), блювання – у 3 (4,8 %; 95 % ДІ 1,0-13,3), діарея – у 3 (4,8 %; 95 % ДІ 1,0-13,3) пацієнтів, запаморочення – 2 (3,2 %; 95 % ДІ 0,4-11,0), шкірний висип – 1 (1,6 %; 95 % ДІ 0,0-8,5). Побічні явища були легкого ступеня, проходили самостійно та не вимагали відміни препарату.

За період спостереження летальних випадків серед пацієнтів, включених у дослідження, ми не зафіксували. Ми відзначили 4 (6,5 %; 95 % ДІ 1,8-15,7) випадки тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у I групі пацієнтів. У II групі серцево-судинних та

тромбоемболічних подій не відмічено, однак різниця між групами не було статистично значущою (p=0,165).

Обговорення результатів. Останніми роками з'являється все більше доказів того, що сулодексид сприятливо впливає на ангіопатію та пов'язану з нею ендотеліальну дисфункцію. Сприятливу дію сулодексиду на ендотелій і судини можна пояснити кількома механізмами: сулодексид зв'язується з ендотеліальними клітинами, тим самим збільшуючи або відновлюючи негативний заряд і товщину глікокаліксу [16]; сулодексид здатний захищати клітини від перекисного окислення, одного з основних медіаторів ендотеліальної дисфункції; сулодексид має ряд проти-запальних властивостей та пригнічує фактор транскрипції NF-κB і знижує продукцію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни-6 і 8, а також експресію L- і P-селектинів [17].

До сьогодні кілька досліджень з суперечливими результатами описували застосування сулодексиду при недіабетичних нефропатіях. З одного боку, Rozita et al. повідомили про значну відповідь після 6 місяців застосування сулодексиду у пацієнтів із ГН,

які не реагували на традиційну терапію [18]. З іншого боку, Bang et al. не виявили суттєвої різниці між плацебо та сулодексидом у дозах 75 мг/день і 150 мг/день, які застосовували пацієнтам з IgA-нефропатією, хоча найвища доза значно знижувала протеїнурію [19].

Перспективи подальших досліджень. Безумовно, потрібно провести довготривалі дослідження, щоб вивчити віддалені наслідки проведеного лікування, а також вивчити вплив сулодексиду на зміни гемостазу та маркери запалення.

Висновки.

1. Додаткове застосування сулодексиду у хворих на гломерулонефрит статистично вірогідно знижує рівень протеїнурії, запобігаючи прогресуванню хронічної хвороби нирок.
2. Аналіз статистичних даних показав, що застосування сулодексиду протягом 6 місяців статистично вірогідно знижує рівні тромбомодуліну та фактора Вільбранда у сечі хворих на гломерулонефрит, що вказує на відновлення цілісності та функції ендотелію.

References:

1. Kolesnyk M. Innovative directions of CKD prevention and treatment. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2019; (1(61)):3-12. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(61\).2019.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01)
2. Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Driianska V. Crosstalk between nephrotic proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2021; 3(71):19-27. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.03](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03)
3. Mykhaloiko IS, Dudar IO, Mykhaloiko IJ, Mykhaloiko OJ. D-dimer as a potential predictor of thromboembolic and cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2020; 3 (92):71-76. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj92.03.071>
4. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Journal of molecular medicine*. 2021; 99 (3):335-348. doi: [10.1007/s00109-021-02037-7](https://doi.org/10.1007/s00109-021-02037-7)
5. Figuer A, Alique M, Valera G, Serroukh N, Ceprian N, de Sequera P, Morales E, Carracedo J, Ramirez R, Bodega G. New mechanisms involved in the development of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2023;43(1):63-80. doi: [10.1016/j.nefro.2023.05.014](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.05.014)
6. Dai L, Schurgers LJ, Shiels PG, Stenvinkel P. Early vascular ageing in chronic kidney disease: impact of inflammation, vitamin K, senescence and genomic damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:31-37. doi: [10.1093/ndt/gfaa006](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa006)
7. Fujii H, Kono K, Nishi S. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(6):725-732. doi: [10.1007/s10157-019-01718-5](https://doi.org/10.1007/s10157-019-01718-5)
8. Carracedo J, Alique M, Vida C, Bodega G, Ceprián N, Morales E, Praga M, de Sequera P, Ramirez R. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process

- Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:185-186. doi: [10.3389/fcell.2020.00185](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00185)
9. De Felice F, Megiorni F, Pietrantonio I, Tini P, Lessiani G, Mastroiacovo D, Mattana P, Antinozzi C, Di Luigi L, Delle Monache S, Angelucci A, Festuccia C, Fanzani A, Maggio R, Tombolini V, Gravina GL, Marampon F. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(6):2669-2680. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17415
 10. Bignamini AA, Chebil A, Gambaro G, Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2021;38(3):1483-1513. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01620-1>
 11. Yongwatana K, Supasyndh O, Satirapoj BJ. Renal Effects of Sulodexide in Type 2 Diabetic Patients without Nephrotic Range Proteinuria. *Diabetes Res*. 2020;2020:2984680. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2984680>
 12. Mykhaloiko I, Yatsyshyn R, Cherniuk N, Humeniuk M. Thrombomodulin and von Willebrand factor as markers of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Ukr. Biochem. J*. 2022; 2(94):45-50. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.02.045>
 13. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury. *Front Immunol*. 2020; 11: 575890. doi: [10.3389/fimmu.2020.575890](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575890)
 14. Lancellotti S, Sacco M, Basso M, De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts*. 2019; 10(1): 194-208. doi: [10.1515/bmc-2019-0022](https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022)
 15. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021; 100: 1–276 doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
 16. Dou H, Song A, Jia S, Zhang L. Heparinoids Danaparoid and Sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:55-74. doi: [10.1016/bs.pmbts.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.005)
 17. Siddiqui F, Hoppensteadt D, Bontekoe E, Farooqui A, Jeske W, Fareed J. Comparative Anticoagulant and Thrombin Generation Inhibitory Profile of Heparin, Sulodexide and Its Components. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620954913. doi: <https://doi.org/10.1177/2076029620954913>
 18. Mykhaloiko I, Yatsyshyn R, Dudar I. Effectiveness of glycosaminoglycan in patients with glomerulonephritis: A prospective longitudinal cohort study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2022;3(75):22-27. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(75\).2022.03](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(75).2022.03)
 19. Bignamini AA, Chebil A, Gambaro G, Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2021;38(3):1483-1513. doi: [10.1007/s12325-021-01620-1](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01620-1)

UDC 616.61- 036.12-082

**CLINICAL-PATOGENETIC RATIONALE FOR
THE USE OF GLYCOSAMINOGLYCANS IN THE
TREATMENT OF PATIENTS WITH
GLOMERULONEPHRITIS**I.S. Mykhaloiko¹, R.I. Yatsyshyn¹, I.Ya. Mykhaloiko²¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Internal Medicine №1, Clinical
Immunology and Allergology named by Ye.M. Neyko,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*²*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Surgical Diseases,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0002-7943-9029,

e-mail: iralishn@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609,

e-mail: yatsyshyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6288-1806,

e-mail: muxalojko@i.ua

Abstract. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of sulodexide in the treatment of patients with glomerulonephritis.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted with the participation of 125 patients with GN who were treated at the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital (Ukraine) from 2021-2022. Only patients with proteinuria of 0.3 g – 3.5 g/day, CKD stages 1-3 and the diagnosis of GN were included in the study. Exclusion criteria were: patient refusal to participate in the study, age <18 years, proteinuria >3.5 g/day, systemic connective tissue diseases, systemic vasculitis, type 1 and 2 diabetes, history of thromboembolic and cardiovascular events, chronic heart failure III-IV functional class (according to the NYHA classification), information about acute infectious processes of any etiology, oncological diseases, acute and chronic liver failure, mental disorders. During the study, all patients underwent a standard examination, which included general clinical, biochemical and instrumental research methods. Patients were treated according to international recommendations for the management of patients with glomerular diseases.

All patients were randomly assigned into 2 groups. Group 1 received basic therapy, and Group 2 received sulodexide in oral capsules containing 250

lipasemic units twice daily in addition to basic therapy. The duration of treatment was 6 months. There were no significant differences in baseline demographic and clinical laboratory data between the two study groups. Also, there was no significant difference in the treatment regimens of basic therapy: the number of patients in both groups who received stable maintenance glucocorticosteroid therapy (methylprednisolone 4 mg every other day) ($p=1.000$), angiotensin-converting enzyme inhibitors ($p=0.842$) and angiotensin II receptor blockers ($p=0.981$).

The effectiveness of the treatment was evaluated by the level of proteinuria, GFR, and the frequency of thromboembolic and cardiovascular events occurring during the observation period.

The starting point of patient follow-up was the date of signing the informed consent. The primary endpoint of the study was death from any cause, and surrogate endpoints were the incidence of cardiovascular and thromboembolic events.

Results. The conducted study showed that the additional use of sulodexide for 6 months reliably reduced the level of proteinuria in patients with GN. As the glomerular filtration rate remained stable or even increased, proteinuria reduction can not be explained by alteration of filtration capacity. We also noted a significant decrease in the level of von Willebrand factor and thrombomodulin in the group of patients who additionally received sulodexide for 6 months.

During the observation period, we did not record any deaths among the patients included in the study. We noted 6.5% cases of deep vein thrombosis of the lower extremities in the first group of patients. No cardiovascular and thromboembolic events were noted in the II group, however, the difference between the groups was not statistically significant ($p=0.165$).

Conclusions. The additional use of sulodexide in patients with GN statistically significantly reduced proteinuria levels preventing CKD progression rate. The analysis of statistical data showed that the use of sulodexide for 6 months statistically significantly reduces the levels of thrombomodulin and von Willebrand factor in the urine of patients with GN, which indicates the restoration of the integrity and function of the endothelium.

Keywords: chronic kidney disease, endothelial dysfunction, von Willebrand factor, thrombomodulin, glomerulonephritis, treatment, glycosaminoglycans, sulodexide.

Стаття надійшла в редакцію 08.10.2023 р.
Стаття прийнята до друку 01.11.2023 р.