ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ • REVIEWS

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Шевченко Ю.Л.[1], Мелькумянц А.М.[2], Стойко Ю.М.[1], Черняго Т.Ю.* [1], Яшкин М.Н.[1], Попова К.В.[1]

[1] *ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова», Москва*

[2] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова», Москва*

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_124

Резюме. Представлены современные данные о молекулярной организации и физиологических функциях эндотелиального гликокаликса, включая его участие в механорецепции, регуляции проницаемости сосудистой стенки, поддержании антикоагулянтного барьера и контроле лейкоцитарной адгезии. Подробно рассмотрены механизмы повреждения гликокаликса при сахарном диабете 2 типа (СД2): прямое метаболическое воздействие гипергликемии, активация матриксных металлопротеиназ (MMP-2, -9), гепаразы и гиалуронидаз, а также окислительный стресс и воспаление. Показано, что низкое напряжение сдвига в венозном русле, усугубляемое венозным застоем и клапанной недостаточностью, создаёт дополнительный фактор риска деградации гликокаликса и тромбообразования. Описаны клинические последствия – от отёков и хронического воспаления до трофических язв и венозных тромбоэмболических осложнений. Обсуждаются биомаркеры повреждения (растворимый синдекан 1, гиалуронан) и перспективы их использования для ранней диагностики и прогнозирования течения хронических заболеваний вен (ХЗВ) у пациентов с СД2. Рассмотрены терапевтические стратегии: строгий контроль гликемии, применение сулодексида, статинов, ингибиторов SGLT2, агонистов рецепторов ГПП 1, компрессионная терапия, а также экспериментальные подходы (ингибиторы гепаразы, рекомбинантный синдекан 1, генная терапия).

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, эндотелиальный гликокаликс, сахарный диабет 2 типа, синдекан 1, напряжение сдвига, венозные трофические язвы, матриксные металлопротеиназы, сулодексид.

ENDOTHELIAL GLYCOCALYX IN CHRONIC VENOUS DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ROLE IN PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Shevchenko Yu.L.[1], Melkumyants A.M.[2], Stoyko Yu.M.[1], Chernyago T.Yu.* [1], Yashkin M.N.[1], Popova K.V.[1]

[1] *Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow*

[2] *Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow*

Abstract. This review presents current data on the molecular organization and physiological functions of the endothelial glycocalyx, including its involvement in mechanoreception, regulation of vascular wall permeability, maintenance of the anticoagulant barrier, and control of leukocyte adhesion. The mechanisms of glycocalyx damage in type 2 diabetes mellitus are examined in detail: direct metabolic effects of hyperglycemia, activation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -9), heparanase and hyaluronidases, as well as oxidative stress and inflammation. It is demonstrated that low shear stress in the venous bed, exacerbated by venous stasis and valve insufficiency, creates an additional risk factor for glycocalyx degradation and thrombus formation. Clinical consequences are described – from edema and chronic inflammation to trophic ulcers and venous thromboembolic complications. Biomarkers of damage (soluble syndecan-1, hyaluronan) and the prospects for their use in early diagnosis and prognosis of chronic venous disease in patients with type 2 diabetes mellitus are discussed. Therapeutic strategies are considered: strict glycemic control, the use of sulodexide, statins, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, compression therapy, as well as experimental approaches (heparanase inhibitors, recombinant syndecan-1, gene therapy).

Keywords: Chronic venous insufficiency, Endothelial glycocalyx, Diabetes mellitus, type 2, Syndecan-1, Shear stress, Varicose ulcer, Matrix metalloproteinases, Sulodexide.

Сахарный диабет второго типа (СД2) и хроническая венозная недостаточность (ХВН) представляют собой широко распространённые патологии, каждая из которых вносит значительный вклад в структуру заболеваемости и смертности во всём мире [1–3]. СД2 – хроническое эндокринное расстройство, характеризующееся устойчивой гипергликемией вследствие дефицита инсулина или нарушения его взаимодействия с тканями-мишенями. Заболевание сопровождается многочисленными системными осложнениями: сердечно-сосудистыми, нефропатическими, нейропатическими, это существенно ухудшает качество жизни пациентов. Развитие микро- и макрососудистых повреждений при СД2 обусловлено не только длительной гипергликемией, но и сопутствующими факторами: воспалительными процессами, оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, которые потенцируют повреждение сосудистой стенки [1; 4; 5].

ХВН проявляется нарушением оттока крови от нижних конечностей к сердцу. Клинически это выражается в отёках, болевом синдроме, а при прогрессировании – в трофических расстройствах, включая венозные трофические язвы [6; 7]. Факторы риска ХВН включают пожилой возраст, избыточную массу тела, наследственную предрасположенность, а также длительные периоды малопод-

* e-mail: cherniagotiu@pirogov-center.ru

вижности [8; 9]. Согласно эпидемиологическим оценкам распространённость хронических заболеваний вен (ХЗВ) в популяции достигает 60–80% [10; 11].

Несмотря на высокую частоту встречаемости, взаимосвязь между СД2 и ХВН долгое время оставалась вне фокуса систематических исследований. Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что диабет может отягощать течение венозной патологии. Известно, что заболевания периферических артерий, сахарный диабет и нарушения тканевой оксигенации способствуют прогрессированию ХЗВ и ускоряют возникновение венозных язв [3]. СД2, будучи гиперкоагуляционным и провоспалительным состоянием, индуцирует окислительный стресс и повышает адгезию лейкоцитов к эндотелию через высвобождение протеолитических ферментов, что усиливает локальное воспаление сосудистой стенки [12]. Микроскопические изменения венозных стенок при диабете обусловлены хронической гипергликемией, а макроскопически у этих пациентов регистрируются снижение венозного выброса и уменьшение времени наполнения венозной системы [13].

Castro A. C. F. и соавт. (2025) обобщили данные четырёх исследований и показал, что частота венозных нарушений у пациентов с СД2 достигает 55%, а отношение распространённости (prevalence ratio) составляет 1,51 (95% ДИ: 1,01–2,26), что указывает на значимо более высокую вероятность развития ХВН у больных диабетом [6]. Вместе с тем авторы подчёркивают ограничения анализа: недостаток длительных исследований и вариабельность методов диагностики ХВН, что диктует необходимость дальнейших работ для уточнения характера этой взаимосвязи [6].

Общие факторы риска и патофизиологические «перекрёстки» между двумя заболеваниями становятся всё более очевидными. Диабет ухудшает приверженность лечению ХЗВ и увеличивает риск заболеваний периферических артерий, в связи с чем ряд авторов рекомендуют проводить скрининг на диабет у пациентов с ХЗВ [14; 15]. В исследовании Auzky O. C. и соавт. 67,2% женщин среднего возраста с симптомами ХЗВ демонстрировали более высокие значения индекса массы тела, уровня триглицеридов и С-реактивного белка, а также более высокую распространённость ишемической болезни сердца и сахарного диабета по сравнению с бессимптомными участницами [16].

Структура и физиологическая роль эндотелиального гликокаликса

Основным компонентом гликокаликса являются мукополисахариды (гликозаминогликаны, ГАГ), которые ковалентно соединены с каркасными (коровыми) белками эндотелиальной мембраны, образуя протеогликаны (синдеканы и глипиканы). ГАГ, как правило, также присоединяются к другим белковым молекулам гликокаликса – гликопротеинам (например, CD34), основное отличие которых от протеогликанов состоит в том, что в гликопротеинах преобладает белковая составляющая, тогда как основным компонентом протеогликанов является их углеводная часть.

Протеогликаны (синдекан 1, синдекан 4, глипикан), представляющие собой длинноцепочечные белковые молекулы, длина которых более 1 мкм, являются основой гликокаликса. Стержнем протеогликанов служит, обычно, длинный филамент гиалуронана (гиалуроновой кислоты), к которому с помощью контактных белков крепятся внутренние (ядерные) белки. Присоединенные к ним гликозаминогликаны представляют собой длинные линейные полисахариды, как правило, цепочки гепарансульфата (50-70% всех ГАГ) или, значительно реже, хондроитинсульфата, и/или дерматансульфата. Терминальными молекулами ГАГ являются сиаловые кислоты, создающие отрицательный поверхностный заряд гликокаликса. Протеогликаны, наряду с некоторыми гликопротеинами, формируют трехмерную пространственную структуру гликокаликса и обеспечивают его связь с внутриклеточными структурами эндотелиоцитов [17; 18].

В нашу задачу не входит подробное рассмотрение молекулярной организации эндотелиального гликокаликса. Нам важно лишь отметить, что протеогликаны и гликопротеины образуют квазипериодическую трехмерную сеть, волокнами которой являются длинные (длиной до нескольких микрометров) коровые белки протеогликанов, имеющие диаметр порядка 10–12 нм и удаленные друг от друга примерно на 20 нм [17–19].

Сделать какое-нибудь определенное заключение о толщине слоя гликокаликса довольно затруднительно, поскольку получаемая в опытах величина зависит не только типа сосуда, но и от методов измерения и фиксации препарата сосудистой стенки. Этот вопрос в подробностях рассмотрен нами ранее [20; 21]. В общем можно сказать, что толщина этого «покровного слоя» эндотелиальных клеток варьирует от 0,5 мкм в капиллярах до 5-10 мкм в крупных артериальных сосудах. Поскольку толщина гликокаликса зависит от базального (фонового) напряжения сдвига на стенке, то вполне естественным выглядит утверждение, что в венозной системе гликокаликс тоньше, чем в соответствующих артериальных сосудах [20]. Это обстоятельство делает венозный гликокаликс более уязвимым к повреждающим воздействиям [22; 23].

Основные функции

Основные функции эндотелиального гликокаликса состоят в том, что он, во-первых, является механорецептором, воспринимающим действующее на стенку со стороны текущей крови напряжение сдвига, что определяет регуляцию гидравлического сопротивления сосудов при изменениях скорости кровотока. Во-вторых, гликокаликс регулирует проницаемость сосудистой стенки для жидкостей и макромолекул, поскольку слой гликокаликса формирует 50–70% гидравлического сопротивления трансмуральному перетоку жидкости [24]. Наконец, гликокаликс препятствует адгезии форменных элементов

крови (главным образом, тромбоцитов и лейкоцитов) к стенке, что препятствует тромбообразованию и обусловливает нормальный сосудистый гемостаз и защиту стенки сосуда от повреждений. Нарушение целостности эндотелиального гликокаликса приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и, следовательно, способствует распространению воспаления и нарушению механогенной регуляции сопротивления сосудов. Гликокаликс ограничивает трансэндотелиальное движение плазменных белков, особенно альбумина, и предотвращает выход воды в интерстиций, тем самым обеспечивая функцию барьера. Потеря гликокаликса ведёт к развитию отёков – ключевому симптому ХЗВ [24].

Поскольку гликокаликс является первичным сенсором напряжения сдвига (shear-stress), то при венозном застое и низком сдвиговом напряжении нарушается восприятие механического воздействия текущей крови, что приводит к дисфункции эндотелия: снижению синтеза NO, повышению экспрессии адгезивных молекул (ICAM 1, VCAM 1) и активации провоспалительных факторов [23-26].

Гепарансульфатные цепи связывают антитромбин III, усиливая его ингибирующее действие на факторы свертывания Xa и IIa (тромбин), кроме того, гликокаликс препятствует прямому контакту тромбоцитов с эндотелием [27].

Интактный гликокаликс физически экранирует адгезионные рецепторы эндотелия (E-селектин, ICAM-1). При его деградации происходит спонтанная адгезия и трансмиграция лейкоцитов, что лежит в основе «венозного воспаления» [28].

Для венозного русла особенно важна роль гликокаликса в поддержании функциональности венозных клапанов. В области створок клапанов сдвиговые напряжения имеют сложный характер, и целостность гликокаликса необходима для передачи сигналов, предотвращающих ремоделирование и последующую клапанную недостаточность [24; 28; 29].

Повреждение гликокаликса при сахарном диабете

Прямые метаболические механизмы

Хроническая гипергликемия при СД2 инициирует несколько параллельных процессов, ведущих к деградации гликокаликса. Глюкоза и её метаболиты неферментативно взаимодействуют с белками, в том числе с синдеканами и гепарансульфатом, что изменяет их структуру и ускоряет деградацию. При активации полиолового пути и протеинкиназы С (PKC) происходит активация металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и гепаразы, которые непосредственно расщепляют компоненты гликокаликса. Гипергликемия стимулирует митохондриальную продукцию активных форм кислорода (АФК), которые повреждают эндотелиальную мембрану и увеличивают чувствительность гликокаликса к ферментативной деградации [30–33].

Ферментативные пути деградации

В условиях хронической гипергликемии, характерной для СД2, деструкция эндотелиального гликокаликса осуществляется преимущественно тремя классами протеолитических и гликозидных ферментов, активность которых значительно возрастает под действием метаболических нарушений и окислительного стресса. Экспериментальные модели диабетической нефропатии продемонстрировали, что повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP-2, -9 и -14 напрямую коррелирует с шеддингом синдекана-4 – ключевого трансмембранного протеогликана гликокаликса. Ингибирование данных металлопротеиназ восстанавливало целостность гликокаликса, снижало альбуминурию и предотвращало клубочковую дисфункцию [34; 35].

Гепараназа – играет центральную роль в деградации гепарансульфата – основного гликозаминогликана (до 50–90% всех ГАГ) в составе гликокаликса. Гипергликемия индуцирует экспрессию гепаразы в эндотелиальных клетках и тучных клетках, что приводит к эндогликозидному расщеплению цепей гепарансульфата и, как следствие, к истончению и фрагментации эндотелиального гликокаликса [36; 37]. У пациентов с СД2 повышение активности гепаразы в плазме крови ассоциировано с микроальбуминурией и эндотелиальной дисфункцией [36]. Деградация гиалуроновой кислоты – ещё одного важного компонента гликокаликса – осуществляется изоформами гиалуронидаз (HYAL1 и HYAL2). В условиях гипергликемии наблюдается усиление экспрессии HYAL1 и HYAL2 в сосудистом эндотелии, что ведёт к шеддингу гиалуроновой кислоты и снижению толщины гликокаликса [38]. Корреляция между активностью гиалуронидаз и степенью эндотелиальной дисфункции подтверждена в клинических исследованиях при диабетических микроангиопатиях [39].

Таким образом, MMP-2/9, гепараназа и гиалуронидазы образуют ферментативную сеть, которая при СД2 согласованно разрушает основные структурные компоненты гликокаликса (синдеканы, гепарансульфат, гиалуроновую кислоту), что служит триггером эндотелиальной дисфункции и развития диабетических сосудистых осложнений.

Маркеры повреждения в крови

При разрушении эндотелиального гликокаликса его фрагменты попадают в системный кровоток. Среди них наиболее детально изучен синдекан-1. Увеличение концентрации растворимой формы синдекана-1 в плазме крови ассоциировано с выраженностью таких диабетических осложнений, как нефропатия и ретинопатия, а также служит предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [40; 41]. В частности, у пациентов с СД2 уровень синдекана-1 значимо выше по сравнению с лицами без диабета, причём этот показатель рассматривается как независимый предиктор альбуминурии, которая, в свою очередь, является маркером почечного повреждения [42].

Важно отметить, что у пациентов с сочетанием СД2 и ХЗВ уровень синдекана-1 достоверно выше, чем у пациентов с изолированным диабетом или изолированными ХЗВ, что может указывать на синергизм повреждающих факторов [43; 44].

Взаимосвязь гликокаликса и венозной дисфункции у больных диабетом

Эффект венозного застоя и низкого сдвигового напряжения. Основная роль венозной системы – обеспечивать возврат крови к сердцу в условиях низкого гидростатического давления и при относительно невысоких скоростях кровотока. В физиологических условиях величина напряжения сдвига на эндотелии в венах составляет 1–6 дин/см^2, тогда как в артериях этот показатель значительно выше – 10–70 дин/см^2 [45]. Подобные низкие значения находятся на грани минимально необходимых для поддержания целостности эндотелиального гликокаликса. При развитии венозной гипертензии (например, вследствие несостоятельности венозных клапанов) возникает застой крови, что приводит к дальнейшему снижению и без того низкого сдвигового напряжения [39]. Низкое напряжение сдвига подавляет синтез компонентов гликокаликса эндотелиоцитами, активирует гепаразу и MMPs и вызывает перераспределение синдеканов на мембране, делая гликокаликс фрагментированным.

У пациентов с СД2, у которых базальная наработка эндотелием гликокаликса уже снижена из-за гипергликемии, венозный застой, вероятно, приводит к критической потере этого слоя.

«Сбривание» гликокаликса и повышенная сосудистая проницаемость.

Утрата гликокаликса резко увеличивает проницаемость эндотелия для макромолекул [25]. Альбумин и фибриноген выходят в интерстиций, что вызывает отёк, а затем – липодерматосклероз и венозную гиперпигментацию [24]. У пациентов с СД2 этот процесс усугубляется исходной диабетической микроангиопатией и сниженной лимфатической дренажной функцией.

Активация лейкоцитов и хроническое воспаление.

Интактный гликокаликс маскирует молекулы адгезии на эндотелии. При его деградации лейкоциты (особенно моноциты и нейтрофилы) связываются с ICAM 1 и VCAM 1 и мигрируют в субэндотелий. В условиях венозного стаза и гипергликемии этот процесс приобретает хронический характер, поддерживая воспаление и оксидативный стресс [26; 46].

Лейкоциты, в свою очередь, выделяют дополнительные гепаразы и MMPs, создавая порочный круг «деградация гликокаликса → воспаление → дальнейшая деградация» [47].

Тромботические риски. В физиологических условиях эндотелиальный гликокаликс формирует на поверхности эндотелия антикоагулянтный барьер, препятствующий нежелательной активации системы гемостаза. Утрата целостности гликокаликса ведёт к обнажению тканевого фактора, инициирующего внешний путь свёртывания, уменьшению связывания антитромбина III, что ослабляет его ингибирующее действие на факторы свёртывания, а также к адгезии тромбоцитов за счёт взаимодействия с фактором фон Виллебранда, который экспонируется после деградации гликокаликса [26; 48; 49].

У пациентов с СД2 и венозным застоем риск развития тромбоза глубоких вен и рецидива венозной тромбоэмболии повышен в 2–3 раза [50].

Влияние на венозные клапаны. Клапанный аппарат вен критически зависит от локальных гемодинамических сигналов. Гликокаликс на поверхности клапанных эндотелиоцитов служит механосенсором, обеспечивающим нормальную экспрессию генов, поддерживающих структуру соединительной ткани створок. При СД2 и оксидативном стрессе клапанный гликокаликс истончается, что ведёт к ремоделированию, фиброзу и несостоятельности клапанов – основной причине рефлюкса при ХЗВ [51].

Клинико-диагностические и прогностические аспекты

Связь с трофическими нарушениями

Венозные трофические язвы представляют собой одно из наиболее тяжёлых осложнений хронических заболеваний вен (ХЗВ), характеризующееся длительным незаживлением и высокой склонностью к рецидивированию. Согласно данным микроскопических и биохимических исследований, в периульцерозной зоне (тканях, непосредственно окружающих язвенный дефект) наблюдается практически полная деградация эндотелиального гликокаликса [52; 53]. Утрата этого защитного слоя на поверхности эндотелия ведёт к ряду патологических последствий: обнажению молекул адгезии, избыточной активации лейкоцитов и тромбоцитов, а также неконтролируемому выходу провоспалительных цитокинов. В результате формируется хроническая воспалительная среда, которая поддерживает тканевое повреждение и препятствует нормальной репарации [54]. Более того, при сопутствующей гипергликемии происходят дополнительные изменения в составе внеклеточного матрикса, в частности метаболизма гиалуронана, что усугубляет нарушение заживления ран [55]. Этим объясняется ограниченная эффективность стандартных методов лечения венозных язв (компрессионная терапия, современные раневые покрытия, средства местного действия), поскольку они не направлены на восстановление эндотелиального гликокаликса. Разработка подходов, восстанавливающих структуру и функцию гликокаликса, может представлять собой новую терапевтическую стратегию для лечения хронических ран, включая венозные трофические язвы.

Терапевтические стратегии: защита и восстановление гликокаликса

Контроль гликемии и метаболических факторов. Основой профилактики повреждения гликокаликса при СД2 является, разумеется, контроль гликемии, предполагающий достижение значения гликозилированного

гемоглобина (HbA1c), не превышающего <7,0%. Такой интенсивный контроль снижает образование конечных продуктов гликирования, ослабляет активацию **протеинкиназ С** и снижает окислительный стресс. Однако даже при хорошей компенсации гликемии полностью восстановить гликокаликс у пациентов с длительным анамнезом диабета не удаётся без дополнительных мер [54; 55], конкретно, без использования фармакологических средств и применения компрессионной терапии.

Сулодексид – естественный гликозаминогликан (содержит гепарансульфат и дерматансульфат), обладающий доказанными эффектами при диабетической нефропатии, нейропатии и венозной патологии. Механизмы действия включают: прямое включение в структуру гликокаликса, ингибирование гепаразы и MMPs, улучшение эндотелиальной функции и уменьшение сосудистой проницаемости [56; 57]. Клинические исследования показывают, что применение сулодексида у пациентов с ХЗВ и диабетом уменьшает отёки, ускоряет заживление трофических язв и снижает частоту рецидивов тромбоза [58–60].

Статины (например, симвастатин) обладают плейотропными противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, подавляют экспрессию RAGE (рецептора конечных продуктов гликирования) и снижают активность MMPs, что способствует стабилизации гликокаликса [61; 62].

Ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП 1 продемонстрировали благоприятное влияние на эндотелиальную функцию, включая уменьшение деградации гликокаликса, снижение окислительного стресса и улучшение сосудистой жёсткости [63–65]. Эти эффекты могут быть особенно ценными у пациентов с сочетанной патологией.

Компрессионная терапия

Остаётся основой лечения ХЗВ, улучшая венозный возврат и увеличивая сдвиговое напряжение, что теоретически может замедлять деградацию гликокаликса. Однако прямых данных о влиянии компрессии на восстановление гликокаликса пока недостаточно.

Перспективные подходы

Ингибиторы гепаразы, рекомбинантный синдекан 1 и генная терапия, направленная на усиление экспрессии компонентов гликокаликса, находятся на стадии доклинических и ранних клинических исследований. Есть основания надеяться, что эти стратегии откроют новые возможности коррекции гликокаликса как при СД2, так и при других сосудистых патологиях. Однако эти подходы требуют как обстоятельного доказательства эффективности, так и оценки безопасности их реализации.

Заключение

Несмотря на то, что диабет и ХЗВ традиционно рассматриваются как самостоятельные заболевания, накопленные доказательства свидетельствуют об их тесной патофизиологической взаимосвязи, опосредованной, в частности, общим звеном – дисфункцией и деградацией гликокаликса.

Хроническая гипергликемия и венозный застой с низким сдвиговым напряжением действуют синергично, запуская каскады ферментативного разрушения (MMPs, гепараназа, гиалуронидазы), окислительного стресса и воспаления. Потеря гликокаликса ведёт к повышению сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов, активации системы гемостаза и ремоделированию венозных клапанов – что клинически проявляется отёками, хроническим венозным воспалением, трофическими язвами и тромботическими осложнениями.

Особого внимания заслуживают биомаркеры повреждения гликокаликса (растворимый синдекан-1, гиалуронан), которые могут стать инструментами ранней (доклинической) диагностики эндотелиальной дисфункции в венозном русле, стратификации риска прогрессирования заболевания и оценки эффективности терапии.

В терапевтическом плане традиционные подходы (компрессия, контроль гликемии, флеботоники) недостаточно эффективны при выраженном повреждении гликокаликса, что диктует необходимость внедрения патогенетически обоснованных методов защиты и восстановления этой структуры. Наибольший потенциал в этом направлении демонстрируют сулодексид (как донатор гликозаминогликанов и ингибитор гепаразы), статины, ингибиторы SGLT2 и агонисты ГПП-1. Экспериментальные подходы – ингибиторы гепаразы, рекомбинантный синдекан-1, генная терапия – открывают новые горизонты, но требуют дальнейших доклинических и клинических исследований.

Таким образом, концепция гликокаликса как интегрального регулятора сосудистого гомеостаза и «мишени» для терапевтических вмешательств позволяет по-новому взглянуть на проблему коморбидности СД2 и ХЗВ. Разработка и внедрение стратегий, направленных на сохранение и регенерацию эндотелиального гликокаликса, могут существенно улучшить прогноз и качество жизни этой категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muzy J, et al. Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies. 2021.
2. Branisteanu DE, Feodor T, Boda D, et al. Impact of chronic venous disease on quality of life: Results of vein alarm study. Exp Ther Med. 2019; 17(2): 1091-1096. doi: 10.3892/etm.2018.7064.
3. Matic M, Matic A, Djuran V, et al. Frequency of peripheral arterial disease in patients with chronic venous insufficiency. Iran Red Crescent Med J. 2016; 18(1): e20781. doi: 10.5812/ircmj.20781.
4. Bertoluci MC, Forti AC, Pititto BA. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes: Conectando Pessoas. 2024. doi: 10.5412848.
5. Kolluri R, Chung J, Kim S, Desai S, Marston W. An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. Vasc Med. 2022; 27(1): 63-72. doi: 10.1177/1358863X211055146.

6. Castro ACF, Pitta GBB, da Rocha TSS, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of diabetes mellitus on chronic venous insufficiency. J Vasc Bras. 2025; 24: e20250006. doi: 10.1590/1677-5449.20250006.
7. Meissner MH, Gibson K, Gloviczki P, et al. The symptoms-varices-pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. Phlebology. 2021; 36(5): 342-360. doi: 10.1177/02683555211052756.
8. Kikuchi R, da Silva RA, de Azevedo AO, et al. Brazilian guidelines on chronic venous disease of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery. J Vasc Bras. 2023; 22: e20230064. doi: 10.1590/1677-5449.20230064.
9. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann Epidemiol. 2005; 15(3): 175-184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
10. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angiol. 2012; 31(2): 105-115.
11. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its pathophysiology and medical management. J Clin Med. 2021; 10(15): 3239. doi: 10.3390/jcm10153239.
12. Bouzeghrane F, Zhang Y, Thabet S, Cui X, Yang XP. Deep vein thrombosis resolution is impaired in diet-induced type 2 diabetic mice. J Vasc Surg. 2008; 48(6): 1575-1584. doi: 10.1016/j.jvs.2008.07.071.
13. Vigilance JE, Reid HL. Venodynamic and hemorheological variables in patients with diabetes mellitus. Arch Med Res. 2005; 36(5): 490-495. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.03.040.
14. Del Río-Solá ML, Faúndez-Castillo G, García-Madrid C, et al. The cardiovascular impact of chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2025; 102310. doi: 10.1016/j.jvsv.2025.102310.
15. Jarošíková R, Štvrtina S, Jarošíková M, Kováčová E, Vachulová A. Chronic venous disease and its intersections with diabetes mellitus. Physiol Res. 2023; 72(3): 280-289. doi: 10.33549/physiolres.935049.
16. Auzky O, Poredoš P, Kastelec D, Lunder M. Association between symptoms of chronic venous disease in the lower extremities and cardiovascular risk factors in middle-aged women. Int Angiol. 2011; 30(4): 335-341.
17. Максименко А.В. Эндотелиальный гликокаликс-значимая составная часть двойного защитного слоя сосудистой стенки: диагностический индикатор и терапевтическая мишень // Кардиологический вестник. – 2016. – №11(3). – С.94-100. [Maksimenko AV. Endothelial glycocalyx – an important constituent part of the double protective layer of the vascular wall: a diagnostic indicator and therapeutic target. Kardiologicheskii vestnik. 2016; 11(3): 94-100. (In Russ.)]
18. Henry SM, Bovin NV. Kode Technology – a universal cell surface glycan modification technology. J R Soc N Z. 2019; 49(2): 100-113. doi: 10.1080/03036758.2019.1596127.
19. Dogné S, Flamion B. Endothelial glycocalyx impairment in disease: focus on hyaluronan shedding. Am J Pathol. 2020; 190(4): 768-780. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.11.016.
20. Мелькумянц А.М. О роли эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции сопротивления артериальных сосудов // Успехи физиол. наук. – 2012. – №43(4). – С.45-58. [Melkumyants AM. O roli endotelial'nogo glikokaliksa v mekhanogennoi regulyatsii soprotivleniya arterial'nykh sosudov. Uspekhi fiziol. nauk. 2012; 43(4): 45-58. (In Russ.)]
21. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Мелькумянц А.М., Гудымович В.Г., Яшкин М.Н. Значение гликокаликса в развитии патологии сердечно-сосудистой системы // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2025. – №31(1). – С.7-18. [Shevchenko YL, Stoyko YM, Melkumyants AM, Gudymovich VG, Yashkin MN. Znachenie glikokaliksa v razvitii patologii serdechno-sosudistoi sistemy. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika A.V. Pokrovskogo. 2025; 31(1): 7-18. (In Russ.)] doi: 10.33029/1027-6661-2025-31-1-7-18.
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О влиянии гликокаликса на биосинтез NO: роль силодексида // Медицинский совет. – 2025. – №1-9(5). – С.192-201. [Gromova OA, Torshin IY, Chuchalin AG. O vliyanii glikokaliksa na biosintez NO: rol' sulodeksida. Meditsinskii sovet. 2025; 19(5): 192-201. (In Russ.)] doi: 10.21518/ekb2025-123.
23. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. Crit Care. 2022; 26(1): 273. doi: 10.1186/s13054-022-04154-2.
24. Diaz JA, Gianesini S, Khalil RA. Glycocalyx disruption, endothelial dysfunction and vascular remodeling as underlying mechanisms and treatment targets of chronic venous disease. Int Angiol. 2024; 43(6): 563-578. doi: 10.23736/S0392-9590.24.05234-1.
25. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(13): 7988-7995. doi: 10.1073/pnas.1332808100.
26. Mitra R. Glycocalyx Therapy to Restore Anti-Atherosclerotic Endothelial Cell Function [dissertation]. Boston: Northeastern University; 2024.
27. Ofosu FA, Modi GJ, Blajchman MA, Buchanan MR, Johnson EA. Heparan sulfate and dermatan sulfate inhibit the generation of thrombin activity in plasma by complementary pathways. Blood. 1984; 64(3): 742-747.
28. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. Ann Biomed Eng. 2012; 40(4): 840-848. doi: 10.1007/s10439-011-0427-x.
29. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. J Clin Med. 2020; 10(1): 29. doi: 10.3390/jcm10010029.
30. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. J Intern Med. 2006; 259(4): 339-350. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01620.x.
31. Ramnath RD, Butler MJ, Butler LM, et al. Blocking matrix metalloproteinase-mediated syndecan-4 shedding restores the endothelial glycocalyx and glomerular filtration barrier function in early diabetic kidney disease. Kidney Int. 2020; 97(5): 951-965. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.027.
32. Reine TM, Vuong TT, Jenssen TG, Kolset SO. Matrix metalloproteinase- 9 mediated shedding of syndecan- 4 in glomerular endothelial cells. Microcirculation. 2019; 26(4): e12534. doi: 10.1111/micc.12534.
33. Kaur G, Pociute K, Gromnicova R, et al. Effect of high glucose on glycosaminoglycans in cultured retinal endothelial cells and rat retina. Glycobiology. 2022; 32(8): 720-734. doi: 10.1093/glycob/cwac025.
34. Gomez Toledo A, Smeds E, Tarbell JM, Frösen J. Endothelial glycocalyx turnover in vascular health and disease: rethinking endothelial dysfunction. Annu Rev Biochem. 2025; 94. doi: 10.1146/annurev-biochem-062324-122654.
35. Bayam E, Gunesli ZB, Yanik A, et al. The emerging role of heparanase in cardiovascular diseases: Pathophysiology, clinical outcomes, and therapeutic perspectives. J Thromb Thrombolysis. 2026; 1-16. doi: 10.1007/s11239-026-00000-0.
36. Hiebert LM. Heparan sulfate proteoglycans in diabetes. Semin Thromb Hemost. 2021; 47(3): 261-273. doi: 10.1055/s-0040-1722625.
37. Li Z, Yang Y, Wang Y, et al. Roles of endovascular calyx related enzymes in endothelial dysfunction and diabetic vascular complications. Front Pharmacol. 2020; 11: 590614. doi: 10.3389/fphar.2020.590614.
38. Dogné S, Flamion B, Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38(7): 1427-1439. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310964.
39. Rajabloo Y, Jafari S, Zarei M, et al. Syndecans and diabetic complications: A narrative review. Am J Med Sci. 2024; 368(2): 99-111. doi: 10.1016/j.amjms.2024.02.011.
40. Ferreira-Divino LF, de Oliveira Faria AP, de Almeida-Pititto B, et al. Endothelial dysfunction markers syndecan-1 and thrombomodulin are associated with higher albuminuria levels in type 2 diabetes with no history of clinical cardiovascular disease. J Diabetes Complications. 2024; 38(11): 108879. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108879.
41. Kakutani Y, Shikuma J, Shintani A, et al. Association of serum syndecan-1 concentrations with albuminuria in type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2024; 21(4): 14791641241278362. doi: 10.1177/14791641241278362.
42. Bol ME, van den Heuvel ER, Houterman S, et al. Multimodal measurement of glycocalyx degradation during coronary artery bypass grafting. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 1045728. doi: 10.3389/fmed.2022.1045728.
43. Kakutani Y, Shikuma J, Shintani A, Yatsu K, Shoji T. 433-P: Syndecan-1, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with albuminuria in type 2 diabetes. Diabetes. 2023; 72(S1): 433-P. doi: 10.2337/db23-433-P.

44. Wang J, Zhang Q, Liu Y, Li Y, Wang H, Chen L, et al. Insulin increases shedding of syndecan-1 in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 86(2): 83-88. doi: 10.1016/j.diabres.2009.08.001.
45. Wang G, Tarbell JM, Zhang X, Liu Y, Luo JD. Shear stress regulation of endothelial glycocalyx structure is determined by glucobiosynthesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020; 40(2): 350-364. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313559.
46. Bai K, Wang W. Shear stress-induced redistribution of the glycocalyx on endothelial cells in vitro. Biomech Model Mechanobiol. 2014; 13(2): 303-311. doi: 10.1007/s10237-013-0500-3.
47. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial glycocalyx. Compr Physiol. 2022; 12(4): 3781-3811. doi: 10.1002/cphy.c210029.
48. Kalagara T, Moutsatsos P, Mendez E, Tarbell JM, Lopez JA. The Endothelial Glycocalyx Contributes to the Anchorage of von Willebrand Factor Fibers to the Vascular Endothelium. Hamostaseologie. 2019; 39(S 01): SY03-1-AB. doi: 10.1055/s-0039-1693068.
49. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Lessard D, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. Am J Med. 2012; 125(7): 709-716. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.004.
50. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. J Thromb Thrombolysis. 2009; 28(4): 401-409. doi: 10.1007/s11239-009-0371-7.
51. AC FM. Medical significance of endothelial glycocalyx. Part 2: Its role in vascular diseases and in diabetic complications. Arch Cardiol Mex. 2014; 84(2): 110-116. doi: 10.1016/j.acmx.2013.10.008.
52. Shakya S, Wang Y, Liu Y, Li H. Hyperglycemia-induced changes in hyaluronan contribute to impaired skin wound healing in diabetes: review and perspective. Int J Cell Biol. 2015; 2015: 701738. doi: 10.1155/2015/701738.
53. Machin DR, Bloom SI, Richey RE, Lesniewski LA, Donato AJ. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023; 26(6): 543-550. doi: 10.1097/MCO.0000000000000976.
54. Wang G, Tarbell JM, Zhang X, Liu Y, Luo JD. Endothelial glycocalyx hyaluronan: regulation and role in prevention of diabetic complications. Am J Pathol. 2020; 190(4): 781-790. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.11.018.
55. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010; 53(12): 2646-2655. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
56. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol. 2014; 33(3): 243-254.
57. Каторкин С.Е. Значение эндотелиальной протекции при лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен С6 класса и сахарным диабетом 2 типа // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – №21(3). – С.99-106. [Katorkin SE. Znachenie endotelial'noi protektsii pri lechenii patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami ven S6 klassa i sakharnym diabetom 2 tipa. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2015; 21(3): 99-106. (In Russ.)]
58. Каторкин С.Е., Мельников М.А., Кравцов П.Ф. Эффективность сулодексида в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей С1-С3 клинических классов по CEAP // Амбулаторная хирургия. – 2019. – №1-2. – С.38-44. [Katorkin SE, Mel'nikov MA, Kravtsov PF. Effektivnost' sulodeksida v lechenii patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami ven nizhnikh konechnostei S1-S3 klinicheskikh klassov po CEAP. Ambulatornaya khirurgiya. 2019; 1-2: 38-44. (In Russ.)] doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-38-44.
59. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davì G, et al. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation. 2015; 132(20): 1891-1897. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.
60. Gurumurthy G, Thachil J. Nonanticoagulant Strategies for Venous Thromboembolism Prophylaxis. Semin Thromb Hemost. 2025. doi: 10.1055/s-0045-1800000.
61. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Черняго Т.Ю., Яшкин М.Н. Особенности функционального состояния эндотелия и микроциркуляции у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С4 по CEAP после эндовенозной лазерной облитерации и фармакотерапии сулодексидом // Флебология. – 2022. – №16(3). – С.213-219. [Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Chernyago TYu, Yashkin MN. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya i mikrotsirkulyatsii u patsientov s varikoznoi bolezn'yu nizhnikh konechnostei klassa S4 po SEAR posle endovenoznoi lazernoi obliteratsii i farmakoterapii sulodeksidom. Flebologiya. 2022; 16(3): 213-219. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo202216031213.
62. Lim S, Barter P. Antioxidant effects of statins in the management of cardiometabolic disorders. J Atheroscler Thromb. 2014; 21(10): 997-1010. doi: 10.5551/jat.24672.
63. Cuccurullo C, Iezzi A, Fazia ML, et al. Suppression of RAGE as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in type 2 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26(12): 2716-2723. doi: 10.1161/01.ATV.0000249630.02059.74.
64. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients. Front Physiol. 2018; 9: 1575. doi: 10.3389/fphys.2018.01575.
65. Dabravolski SA, Sadykhov NK, Kartuesov AG, et al. Mitochondria-mediated cardiovascular benefits of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Int J Mol Sci. 2022; 23(10): 5371. doi: 10.3390/ijms23105371.
66. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Effects of glucagon- like peptide- 1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12- month treatment. J Am Heart Assoc. 2020; 9(9): e015716. doi: 10.1161/JAHA.119.015716.