

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009
УДК 615.357:577.175.322].015.3-053.2

P. Cohen¹, A. D. Rogo², C. P. Howard³, G. M. Brigh⁴, A.-M. Kappelgaard⁵, R. G. Rosenfeld⁶
от имени Американской исследовательской группы по препарату "Нордитронин"

ДОЗИРОВАНИЕ ГОРМОНА РОСТА ПО УРОВНЮ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО РОСТОВОГО ФАКТОРА-1 У ДЕТЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Department of pediatric Endocrinology, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, CA, United States, 90095; ²Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, VA, United States, 22908; ³Medical Department, Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, United States, 08540; ⁴Medical Department, Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, United States, 08540 (is currently affiliated with Tercica Inc. San Francisco, CA.); ⁵Scientific Marketing GHT, Novo Nordisk A/S, Virum, Denmark, DK, 2830; ⁶Medical Affairs, Lucile Packard Foundation for Children's Health, Palo Alto, CA, United States, 94304

Дозирование гормона роста (ГР) по массе тела является стандартом терапии низкорослых детей, хотя известно, что уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) — основной медиатор действия ГР на рост.

Цель исследования — изучить, являются ли значения ИРФ-1, достигаемые во время терапии ГР, определяющими факторами ростового ответа на терапию ГР.

Проведено двухлетнее открытое рандомизированное, контролируемое по концентрации ИРФ-1 исследование. Низкорослые дети в препубертатном возрасте ($n = 172$, средний возраст 7,53 года, среднее SDS роста (SDS-P) = -2,64) с низкими уровнями ИРФ-1 (среднее SDS ИРФ-1 = -3,56) были рандомизированы на один из двух вариантов дозирования ГР, где доза ГР титровалась до достижения SDS ИРФ-1 среднего уровня (группа с низким ИРФ-1, $n = 70$) или верхнего предела нормы (+2 SDS, группа с высоким ИРФ-1, $n = 68$). В контрольной группе ($n = 34$) назначались традиционные дозы ГР: 40 мкг/кг/сут.

Проведено многоцентровое исследование в центрах амбулаторной практики. Первичный параметр исследования — определение динамики SDS роста в течение 2 лет терапии.

Завершили исследование 147 пациентов. Целевые уровни ИРФ-1 были достигнуты в группах титрационного дозирования ГР в течение 6–9 мес. Динамика SDS роста составила +1,0; +1,1 и +1,6 соответственно в контрольной группе, группах с низким ИРФ-1 и высоким ИРФ-1. В группе с высоким ИРФ-1 был показан достоверно более высокий линейный ростовой ответ ($p < 0,001$ по сравнению с двумя другими группами терапии). Но при этом пациентам группы с высоким ИРФ-1 потребовались дозы ГР, более чем в 2,5 раза превышающие дозы в группе с низким ИРФ-1, и они значительно варьировали (от 20 до 346 мкг/кг/сут). Результаты проведенного мультивариантного статистического анализа позволяют предположить, что повышение SDS ИРФ-1 достоверно влияет на ростовые исходы, а также на дозы ГР и пик стимулированного уровня ГР.

Дозирование ГР по уровню ИРФ-1 клинически оправдано и позволяет поддерживать концентрацию ИРФ-1 в сыворотке крови в пределах желаемых целевых значений. Титрация дозы ГР до достижения верхних пределов целевых значений ИРФ-1 обеспечивает лучший ростовой ответ, но при более высоких средних дозах ГР.

Ключевые слова:

Weight-based dosing of growth hormone (GH) is the standard of therapy in short children although insulin-like growth factor-1 (IGF-I) is a major mediator of GH actions on growth.

Objective: to test whether the IGF-I levels achieved during GH therapy are determinants of the growth responses to GH therapy.

This was a two-year open-label, randomized IGF-I concentration-controlled trial. Prepubertal short children [$n = 172$; mean age 7.53 years; mean height SD score (HT-SDS) - 2.64] with low IGF-I levels (mean IGF-I SDS - 3.56) were randomized to receive one of two GH dose-titration arms in which GH dosage was titrated to achieve an IGF-I SDS at the mean [IGF-I^(low)] group, $n = 70$) or the upper limit of the normal range [+2 SDS, IGF-I^(high)] group, $n = 68$) or to a comparison group of conventional GH dose of 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ($n = 34$). The multicenter study was performed in the outpatient centers.

The primary outcome measure was to determine changes in HT-SDS during 2-year therapy. One hundred and forty-seven patients completed the trial. Target IGF-I levels were achieved in the dose-titration arms within 6–9 months. The changes in HT-SDS were +1.0, +1.1, and +1.6 for conventional, IGF-I^(low), and IGF-I^(high), respectively, with IGF-I^(high) showing significantly greater linear growth response ($p < 0.001$), compared with the two other groups. The IGF-I^(high) arm required higher doses (> 2.5 times) than the IGF-I^(low) arm, and these GH doses were highly variable (20–346 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$). Multivariate analyses suggest that the rise in IGF-I SDS significantly impacted height outcome along with the GH dose and the pretreatment peak-stimulated GH level.

IGF-I-based GH dosing is clinically feasible and allows maintaining serum IGF-I concentrations within the desired target range. Titrating the GH dose to achieve higher IGF-I target results in improved growth responses, although at higher average GH doses.

Key words: growth hormone, dosing, insulin-like growth factor-1, children, randomized, controlled trial.

Рекомбинантный человеческий гормон роста (ГР) широко применяется для лечения низкорослости, развившейся в результате дефицита гормона роста (ДГР) или его недостаточности [28, 29], а также при некоторых других нарушениях роста [35]. Дозы ГР подбирают эмпирически, и обычно они варьируют в пределах от 25 до 100 мкг/кг/сут в зависимости от массы тела пациента [6, 7, 9, 11–13, 25]. Хотя и было продемонстрировано наличие взаимодействия доза—ответ, но при этом часто от-

мечается большая вариабельность терапевтического ответа [6, 7, 12, 25].

Инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) является основным медиатором действия ГР на линейный рост [2, 20, 37, 38]. Результаты нескольких контролируемых клинических исследований [3, 6, 18] показали, что уровень ИРФ-1 в сыворотке крови зависит от дозы ГР и при этом коррелирует с повышением SDS роста [6]. Учитывая вышесказанное, предположили, что титрация доз ГР до дости-

жения предварительно установленного целевого уровня ИРФ-1 может обеспечить индивидуальный подход к дозированию ГР, основанный на потребности и чувствительности к ГР каждого конкретного пациента. Кроме того, такой подход к дозированию предоставил бы возможность достигать ростового ответа, связанного с целевым уровнем ИРФ-1.

Терапия ГР в целом безопасна, но некоторые редко встречающиеся побочные эффекты, такие, как злокачественная внутрочерепная гипертензия, соскальзывание головки бедренной кости и прогрессирование сколиоза, требуют постоянного мониторинга в течение всего периода терапии. Хотя не выявлено связи между дозой ГР и развитием этих побочных эффектов, можно предположить, что, вероятно, существует связь между общим уровнем ГР или достигнутой концентрацией ИРФ-1 и развитием вышеперечисленных побочных эффектов. Несмотря на то что результаты некоторых эпидемиологических исследований показали, что частота развития злокачественных новообразований выше у людей с более высоким уровнем ИРФ-1 (верхний квартиль) по сравнению с теми, у кого уровень ИРФ-1 соответствует нижнему квартилю [4, 16, 22], нет убедительных данных о повышении риска развития онкологических заболеваний у пациентов, получающих терапию ГР [5, 8, 26]. Однако необходимо отметить, что в одном исследовании авторы предположили возможное повышение частоты развития рака толстой кишки и лимфомы Ходжкина у пациентов, ранее получавших терапию ГР [34], а в другом исследовании была показана возможная вторичная малигнизация у детей с ДГР и опухолью в анамнезе [33]. Учитывая, что повышение уровня ИРФ-1 сверх нормальных пределов предполагает возможный риск для пациентов, рекомендовано проводить постоянный мониторинг и поддерживать уровень ИРФ-1 в пределах нормы [8].

Таким образом, определение значений ИРФ-1 в ходе терапии ГР необходимо и в плане эффективности, и в плане безопасности терапии. В данной работе обсуждается возможность дозирования ГР на основании уровня ИРФ-1. Целью работы являлась коррекция изначально низкого уровня ИРФ-1, характерного для низкорослых детей, до уровня, соответствующего возрасту и полу, и поддержание этих значений в установленных пределах в ходе всего лечения. Такая стратегия в принципе учитывает возможную вариабельность чувствительности к ГР, а также отражает специфическую потребность в ГР и позволяет индивидуально подходить к терапии ГР у детей.

Материалы и методы

Данное клиническое исследование (37 центров в США) было одобрено Комитетом по этике и проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией [39]. Информированное согласие было подписано всеми родителями/опекунами пациентов, включенных в исследование.

Дизайн исследования. По дизайну исследование было открытым, рандомизированным, контроли-

руемым по уровню ИРФ-1, длительностью 2 года (дизайн предусматривал рандомизацию пациентов до достижения определенного фармакодинамического ответа). Первичная цель исследования состояла в проверке нулевой гипотезы (т. е. отсутствия разницы между сравниваемыми вариантами) о том, что у низкорослых детей с дефицитом ИРФ-1, разделенных на 2 группы в зависимости от варианта терапии, несмотря на разную динамику уровня ИРФ-1, вызванную терапией ГР, не будет разницы в увеличении роста через 2 года лечения ГР.

Дизайн исследования был составлен так, чтобы сравнить исходы терапии ГР у детей с вероятным ДГР, для которых дозы ГР корректировались регулярно до достижения SDS ИРФ-1 либо от $-0,5$ до $+0,5$ (группа с низким ИРФ, $n = 70$), либо от $+1,5$ до $+2,5$ (группа с высоким ИРФ, $n = 68$). Группа детей, получавших традиционные дозы ГР — 40 мкг/кг/сут ($n = 34$), была включена для сравнения. Таким образом пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 на 3 группы терапии.

Терапию ГР (нордитропин, шприц-ручка — НордиПен, с применением НордиПенМейт; "Ново Нордиск А/С", Багсваерд, Дания) начинали у всех детей с дозы 40 мкг/кг/сут. Для групп терапии с целевой титрацией по уровню ИРФ-1 титрацию проводили по предварительно разработанному алгоритму: дозу меняли на 20% на каждую единицу стандартного отклонения (СО) между реальным и целевым уровнем ИРФ-1. Коррекцию доз ГР начинали через 1 мес после начала терапии при 1-м визите и продолжали на каждом последующем посещении, каждые 3 мес, до завершения исследования. В группе традиционной терапии дозы поддерживались на уровне 40 мкг/кг/сут. В обеих группах титрации доз по уровню ИРФ-1 изменения доз рассчитывали на основании разницы между определяемым и целевым значением SDS ИРФ-1, которое составляло 0 для группы с низким ИРФ-1 и $+2$ для группы с высоким ИРФ.

Популяция пациентов. Для участия в исследовании отбирали пациентов с SDS роста < -2 , с SDS сыровоточного ИРФ-1 $\leq -1,0$, костным возрастом ≤ 9 лет для мальчиков или ≤ 7 лет для девочек. Все дети были в препубертатном возрасте (по критериям Таннера I для молочных желез у девочек и объема тестикул менее 3 мл для мальчиков при измерении орхидометром Прадера) за 3 мес до 1-го визита [23, 24]. Среди включенных в исследование 12 детей оказались выше ростом, чем предусматривалось в критериях отбора. Основной причиной послужило то, что при скрининге рост этих обследуемых был меньше -2 SDS, а при 1-м визите оказалось, что их рост больше чем -2 SDS. Поскольку эти пациенты уже подписали формы согласия и были включены в исследование, результаты их обследования вошли и в анализ данных. Был проведен подгрупповой анализ, исключивший данные этих детей, и результаты оказались такими же, как и в общем анализе. Поскольку дизайн исследования предусматривал анализ данных всех пациентов, включенных в исследование, то сведения по всем пациентам и были включены в общий расчет.

Развитие лобкового оволосения предусматривалось до II стадии по шкале Таннера при включении

в исследование. Исходное определение уровня ГР не являлось критерием отбора.

Критерии исключения из исследования: предшествующая терапия ГР, предшествующие тесты на определение пика стимулированного ГР, задержка роста в результате других причин (например, диабет, метаболические или костные заболевания, хромосомные нарушения или синдромы, внутриутробная задержка роста и др.).

Критериями вывода из исследования служили: пропуск более 10% назначенных доз ГР в течение 2–3 мес, невозможность проведения тестов на уровень ИРФ-1 в сыворотке крови каждые 3 мес, хроническая терапия глюкокортикоидами.

Клиническая и лабораторная оценка. Сбор данных включал учет сопутствующих заболеваний и медикаментов, физикальный осмотр, осмотр глазного дна (фундускопия), измерение роста пациента в положении стоя (4 измерения подряд на настенном стадиометре), массы тела, уровня ИРФ-1, определение стадии пубертата, наличия сколиоза, рентгенографическое определение костного возраста — КВ (радиография запястья левой руки по Грейлиху и Пайлю) [15], взятие проб крови (функция щитовидной железы, клиническая биохимия, гликемия натощак, уровень инсулина и HbA_{1c}), анализ мочи. Все лабораторные тесты (за исключением уровня ИРФ-1) осуществлялись централизованно (MRLY, Highland-Heights, KY). Стандартизованный тест на стимуляцию ГР (Аргинин/L-Допа) производили с целью определения исходного статуса ГР и для дальнейшего анализа возможного влияния статуса ГР на исходы терапии.

Определение сывороточного уровня ИРФ-1 (DSL-5600), ИРФ-1 связывающего белка — ИРФСБ-3 (DSL-6600), а также уровня ГР (DSL-

1900 двойной моноклональный IRMA) проводились в Диагностических Системных Лабораториях (Diagnostic-System-Laboratories — DSL, Webster, TX). SDS уровня ИРФ-1 рассчитывали там же.

Визиты пациентов начинались с 0-го месяца (рандомизация), далее продолжались на 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24-м месяцах (окончание исследования). Оценку побочных явлений, роста, массы тела, уровня ИРФ-1, данных фундускопии и основных показателей жизнедеятельности осуществляли на всех визитах. Физикальный осмотр на предмет сколиоза также проводили на всех визитах. Рентгенографическую оценку КВ осуществляли исходно и повторяли на последнем визите.

Статистические методы. Первичный анализ выдвинутой нуль-гипотезы проводился по данным всей популяции пациентов, исходно включенных в исследование, которая включила всех рандомизированных пациентов, получавших терапию и имевших как минимум еще одно определение роста и уровня ИРФ-1, кроме исходных значений. Ковариантный анализ применялся для расчета всех эффектов терапии с исходным SDS роста в качестве коварианты для расчета динамики SDS роста на каждом последующем визите. Анализ последнего проведенного обследования проводился для условного расчета данных с учетом возможных потеренных значений всей популяции пациентов, исходно включенных в исследование. С учетом возможного выхода 10% больных из исследования когорты исследуемых была сформирована с учетом обеспечения 80% надежности для определения разницы в 0,4 единицы в SDS роста между двумя группами, с учетом общего СО, равного 0,6 при альфа-уровне 0,05.

Первичным параметром исследования была динамика SDS роста. Все врачи-исследователи и пер-

Таблица 1

Исходные данные пациентов

Показатель	ИРФ-1 _{низкий}	ИРФ-1 _{высокий}	Группа контроля	Всего
Количество рандомизированных пациентов	70	68	34	172
Количество пациентов, которым была назначена терапия	70	67	34	171
Количество пациентов, завершивших исследование	62	55	30	147
Возраст, годы:				
среднее	7,40 (2,48)	7,52 (2,29)	7,82 (2,48)	7,53 (2,40)
мин.-макс.	[2,9; 13,1]	[3,8; 13,5]	[3,2; 12,6]	[2,9; 13,5]
Муж./жен.	54/16	53/15	25/9	132/40
SDS-роста				
n	70	67	34	171
среднее	-2,66 (0,73)	-2,67 (0,56)	-2,51 (0,42)	-2,64 (0,61)
мин.-макс.	[-5,1; -1,3]	[-4,3; -1,5]	[-3,5; -1,8]	[-5,1; -1,3]
SDS ИРФ-1				
n	57	54	29	140
среднее	-3,75 (2,08)	-3,57 (1,47)	-3,17 (1,44)	-3,56 (1,74)
мин.-макс.	[-9,5; 2,5]	[-6,4; -0,8]	[-5,7; 0,3]	[-9,5; 2,5]
Тест на стимулированный ГР, нг/мл				
n	68	63	34	165
среднее	8,93 (6,27)	9,65 (5,26)	10,24 (6,12)	9,47 (5,86)
мин.-макс.	[0,1; 36,1]	[0,2; 21,5]	[2,8; 26,9]	0,1; 36,1]
уровень гормона < 7 нг/мл	29	22	12	63
уровень гормона ≥ 7 нг/мл	39	41	22	102

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках дано СО.

сонал до завершения исследования не информировались о совокупных изменениях первичного параметра исследования, пока не был вскрыт код рандомизации. Все вычисленные значения p являются двусторонними и не рассчитаны на множественное тестирование.

Результаты

Демографическая исходная характеристика пациентов и данные по числу пациентов, завершивших исследование. Демографические переменные и исходные данные на всех пациентов, включенных в исследование, суммированы в табл. 1. Ко времени включения в исследование средний возраст пациентов составлял $7,53 \pm 2,40$ года, среднее SDS роста было $-2,64 \pm 0,61$, средний уровень SDS ИРФ-1: $-3,56 \pm 1,74$ и средний КВ $5,51 \pm 1,93$ года (на 2 года меньше хронологического возраста — ХВ). Все пациенты пребывали в препубертатном периоде. Группы терапии достоверно не различались по возрасту, полу, этнической принадлежности, росту, уровню ИРФ-1, пиковому уровню ГР и КВ. Всего 172 пациента были включены в исследование (70, 68 и 34; в группы с низким ИРФ-1, с высоким ИРФ-1 и группу контроля соответственно), 171 пациенту была назначена терапия, и 86% из них завершили исследование. Средняя длительность терапии для всех включенных в исследование пациентов составила 22,4 мес (3—25 мес). Около половины пациентов имели пиковый уровень стимулированного ГР выше 10 нг/мл.

Анализ первичной эффективности. SDS роста, SDS ИРФ-1 и дозы ГР. Средние значения динамики (Δ) SDS роста (ΔP -SDS) в ходе всего лечения представлены на рис. 1, а. У пациентов всех 3 групп терапии показано повышение SDS роста в ходе лечения. Таким образом, нуль-гипотеза была отклонена ($p < 0,001$). В группе терапии с высоким ИРФ-1 отмечено наиболее выраженное, статистически достоверное повышение SDS роста по сравнению с другими группами (1,58 SDS) к завершению исследования: SDS-Р 1,08 и 1,00 в группе с низким ИРФ-1 и группе контроля соответственно, $p < 0,001$ для обеих групп). Группа терапии с низким ИРФ-1 и группа контроля достоверно не различались между собой во всех временных точках.

Годовая скорость роста у пациентов групп с низким и высоким ИРФ-1, а также группы контроля составила 9,71, 11,20 и 9,01 см/год через 12 мес и 8,38, 10,03 и 8,16 см/год через 24 мес соответственно.

Значения SDS ИРФ-1 всех 3 групп в течение периода терапии показаны на рис. 1, б. Средние значения SDS ИРФ-1 быстро повысились во всех трех группах в ходе первого месяца после старта терапии ГР. Целевые уровни ИРФ-1 в целом были достигнуты в течение 6—9 мес в группах с заданным алгоритмом титрации доз. В группе с высоким ИРФ-1 целевой уровень SDS ИРФ-1 составлял 2,0 (от 1,5 до 2,5) и был достигнут через 9 мес терапии, а достигнутые значения SDS ИРФ-1 поддерживались на протяжении всего периода исследования. В группе с низким ИРФ-1 целевой уровень состав-

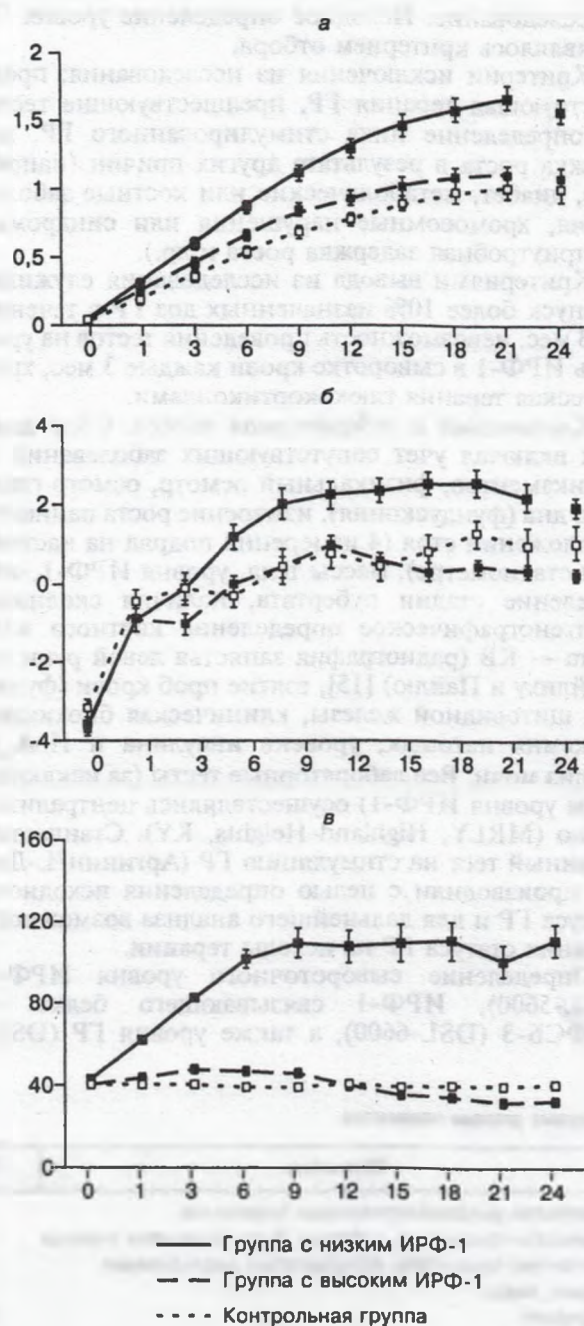


Рис. 1. Динамика SDS роста (а), SDS ИРФ-1 (б) и суточных доз ГР (в) в ходе терапии по сравнению с исходными значениями.

По оси абсцисс — продолжительность терапии, месяцы; по оси ординат — Δ SDS-Р от исходных значений.

лял 0 (от $-0,5$ до $0,5$), он был достигнут через 6 мес и затем поддерживался до завершения исследования. Значения SDS ИРФ-1 для группы контроля не титровались, средний уровень SDS ИРФ-1, достигнутый в этой группе, к окончанию исследования составил 0,97. В группе с высоким ИРФ-1 значения SDS ИРФ-1 оказались достоверно выше по сравнению с двумя другими группами через 6 мес исследования ($p < 0,001$) и не было выявлено разницы по уровню SDS ИРФ-1 в группе с низким ИРФ-1 и группе контроля.

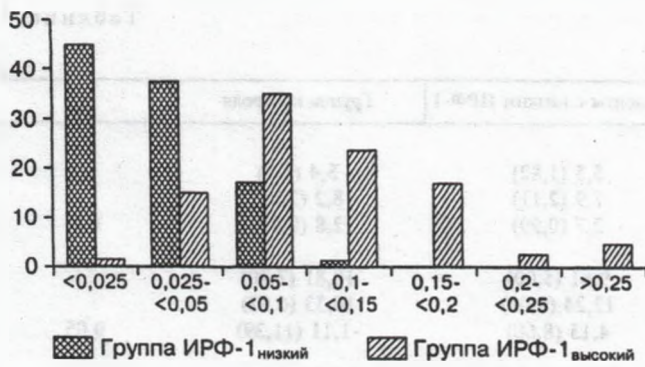


Рис. 2. Гистограмма доз ГР по группам терапии к завершению исследования.

Распределение доз ГР в группах ИРФ-1_{низкий} (n = 70) и ИРФ-1_{высокий} (n = 66). Вертикальные столбцы показывают процент пациентов в каждом отрезке доз ГР к завершению исследования (по последнему наблюдению). Вариабельность чувствительности к ГР очевидна, особенно в группе пациентов ИРФ-1_{высокий}. По оси абсцисс — дозы ГР (в мкг/кг/сут), по оси ординат — число пациентов.

Уровень ИРФ-1-связывающего белка-3 (ИРФСБ-3) также повысился в ответ на терапию ГР до уровня 0,5 SDS во всех 3 группах исследования, однако в отличие от данных по динамике ИРФ-1, не было выявлено достоверных различий между уровнями ИРФСБ-3 и SDS ИРФСБ-3 во всех 3 группах терапии.

Потребность в ГР. Средние суточные дозы ГР (в мкг/кг/сут) для 3 групп терапии составили: 110 (медиана 98, пределы — от 20 до 346) в группе терапии с высоким ИРФ-1, 33 (медиана 28, пределы от 9 до 114) в группе с низким ИРФ-1 и 41 (медиана 41, пределы от 34 до 45) в группе дозирования по массе тела (рис. 1, в). Расчет по независимому t-значению показал, что пациенты группы с высоким ИРФ-1 получали значительно более высокие средние дозы ГР по сравнению с больными других групп ($p < 0,001$), но не было выявлено достоверной разницы в средней дозе между группой с низким ИРФ-1 и группой контроля ($p = 0,423$). Распределение доз в группах с низким ИРФ-1 и высоким ИРФ-1 показано на рис. 2 и демонстрирует выраженную вариабельность чувствительности к ГР у данных больных.

Корреляция между динамикой SDS роста и динамикой SDS ИРФ-1 или кумулятивной дозой

Динамика SDS роста от исходных значений для всех пациентов была представлена в графическом виде в сравнении с динамикой SDS ИРФ-1 от исходных значений у всех пациентов (рис. 3). Между этими двумя переменными показана достоверная корреляция (коэффициент корреляции $r = 0,5$, $p < 0,001$). Аналогично динамика SDS роста от исходных значений была представлена в графическом виде в сравнении с кумулятивной дозой ГР, которую получал каждый пациент в ходе всего исследования ($r = 0,43$, $p < 0,001$).

Полученные результаты показывают, что динамика SDS роста от исходных значений положительно коррелирует как с динамикой SDS ИРФ-1 от исходного уровня, так и с кумулятивной дозой ГР.

Мультивариантный анализ ростовых исходов. В дополнение к вышеописанному корреляционному анализу проводился мультивариантный анализ с целью выявления исходных прогностических факторов, достоверно повлиявших на динамику SDS роста к завершению 2-летнего периода терапии. Первоначальными исходными прогностическими факторами, включенными в модель, были следующие: группа терапии, пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), SDS роста, пиковый уровень ГР, SDS ИРФ-1 и ИРФСБ-3. Были выявлены 3 фактора, а также степень их влияния на расчетную модель: ростовые исходы соотносились с группой терапии (42%), обратно пропорционально были связаны с исходным пиковым уровнем ГР (39%) и обратно пропорционально соотносились с исходным SDS ИРФ-1 (15%).

Поскольку в аналогичных исследованиях оценивалось влияние некоторых других факторов в динамике [29—31], в данный анализ также было решено включить подобные факторы: динамика SDS ИРФ-1 и ИРФСБ-3 от исходных значений через 24 мес терапии, а также совокупная доза ГР.

В то время как Δ ИРФСБ-3 была недостоверной, то группа терапии и исходные значения SDS ИРФ-1 также стали недостоверными. Поэтому в финальную модель анализа было включено только 3 переменные: исходный пиковый уровень ГР (30%), Δ SDS ИРФ-1 (30%) и совокупная доза ГР (34%).

Оценка безопасности. Через 2 года терапии частота зарегистрированных неблагоприятных явлений составила 95,7% случаев в группе с низким ИРФ, 86,6% в группе с высоким ИРФ и 82,4% в группе контроля. Частота неблагоприятных явлений была одинаковой во всех 3 группах. Наиболее часто отмечались инфекции верхних дыхательных путей, головные боли, лихорадка, кашель и гематомы в месте инъекций. За весь период исследования не было зарегистрировано случаев развития

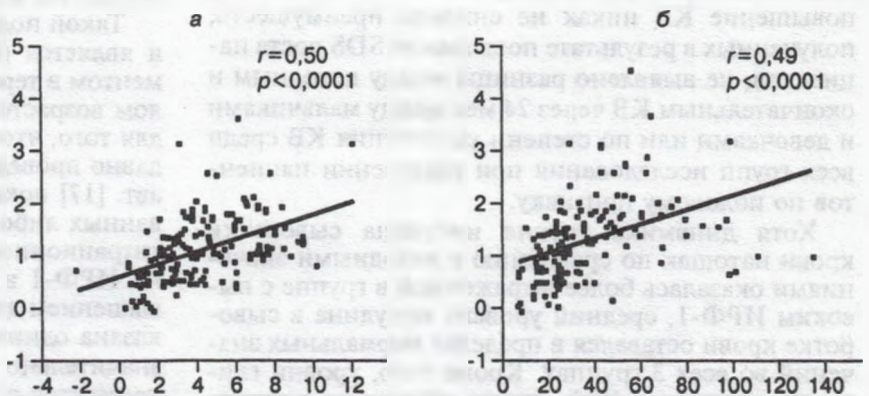


Рис. 3. Связь между стимулированными ГР уровнями ИРФ-1 или кумулятивной дозой ГР и динамикой SDS роста по сравнению с исходными значениями.

а — корреляция между Δ SDS-Р и Δ SDS ИРФ-1 3 группы вместе, б — корреляция между Δ SDS-Р и кумулятивной дозой ГР (в мг/кг), подсчет проводился по всем пациентам, исходно включенным в исследование (n = 170). По оси ординат — Δ SDS-Р; по оси абсцисс: а — Δ SDS ИРФ-1, б — кумулятивная доза/масса тела (мг/кг).

Динамика некоторых показателей в ходе лечения ГР

Показатель	Пациенты с высоким ИРФ-1	Пациенты с низким ИРФ-1	Группа контроля	p
Костный возраст, годы:				
исходно	5,6 (2,08)	5,5 (1,82)	5,4 (1,9)	
к завершению исследования	7,9 (2,28)	7,9 (2,11)	8,2 (2,05)	
динамика от исходных значений	2,5 (1,12)	2,7 (0,99)	2,8 (0,95)	0,4
Инсулин, мкЕД/мл:				
исходно	9,12 (5,46)	9,61 (5,00)	10,81 (7,20)	
к завершению исследования	7,77 (9,20)	12,24 (8,04)	10,33 (6,92)	
динамика от исходных значений	-1,63 (10,34)	4,13 (8,60)	-1,11 (11,39)	0,05
Глюкоза сыворотки натощак, мг%:				
исходно	85,9 (12,37)	87,3 (15,41)	91,7 (20,42)	
к завершению исследования	85,2 (6,27)	85,2 (11,12)	87,8 (9,58)	
динамика от исходных значений	-2,0 (12,23)	-1,8 (19,23)	-5,5 (21,55)	0,5
HbA_{1c}, %:				
исходно	5,04 (0,33)	5,00 (0,33)	5,10 (0,32)	
к завершению исследования	5,20 (0,31)	5,23 (0,33)	5,24 (0,32)	
динамика от исходных значений	0,15 (0,22)	0,22 (0,31)	0,18 (0,17)	0,4
Масса тела, кг:				
исходно	18,8 (5,22)	18,6 (4,45)	19,9 (6,16)	
к завершению исследования	26,6 (7,90)	28,3 (6,09)	27,6 (9,69)	
динамика от исходных значений	7,7 (3,58)	9,8 (3,01)	7,9 (3,94)	

Примечание. В скобках $\pm m$.

внутричерепной гипертензии или злокачественного новообразования. Были отмечены 1 случай развития дисплазии тазобедренного сустава в группе с высоким ИРФ-1 и 11 случаев прогрессирования сколиоза (3 в группе контроля, 4 в группе с низким ИРФ-1 и 4 в группе с высоким ИРФ-1). Только 2 пациента (оба из группы с высоким ИРФ-1) вышли из исследования из-за побочных эффектов — боли в глазах и воспаления в месте инъекций.

Слепой централизованный анализ показал, что исходно отставание в КВ составляло около 2 лет у детей всех 3 групп (табл. 2). Соотношение КВ/ХВ исходно составляло 0,71—0,74. Через 24 мес во всех 3 группах терапии соотношение КВ/ХВ уже было 0,84—0,85. Через 2 года терапии ГВ КВ увеличился на 2,45—2,82 года, различия между группами терапии не выявлено. Хотя в среднем созревание скелета превысило соответствующие изменения ХВ, повышение КВ никак не снизило преимуществ, полученных в результате повышения SDS роста пациентов, не выявлено различия между исходным и окончательным КВ через 24 мес между мальчиками и девочками или по степени увеличения КВ среди всех групп исследования при разделении пациентов по половому признаку.

Хотя динамика уровня инсулина сыворотки крови натощак по сравнению с исходными значениями оказалась более выраженной в группе с высоким ИРФ-1, средний уровень инсулина в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений во всех 3 группах. Кроме того, уровни гликемии натощак и HbA_{1c} также оставались в пределах нормы и не различались между группами терапии (см. табл. 2) К окончанию исследования 8 пациентов (4 мальчика и 4 девочки) вошли в пубер-

тат. Через 2 года не было выявлено различия между 3 группами терапии в стадиях по Таннеру.

Обсуждение

При дозировании ГР в терапии детей изначально учитывали массу тела. Однако часто ответы на терапию сильно варьируют, что отражает разницу в тяжести исходного дефицита ГР и чувствительности к терапии ГР. Более высокие дозы ГР позволяют достигать большей динамики роста, но при этом отмечается большая вариабельность как ростового ответа, так и сопутствующего терапии повышения уровня ИРФ-1 [6]. Было показано, что ИРФ-1 является одним из основных медиаторов индуцированного ГР соматического роста. Алгоритм дозирования по уровню ИРФ-1 мог бы, таким образом, лучше отражать потребность пациентов в ГР и позволил бы индивидуализировать терапию ГР.

Такой подход ранее на практике не применялся и является потенциальным клиническим инструментом в терапии ГР. У пациентов с ДГР во взрослом возрасте титрация доз ГР обычно проводится для того, чтобы избежать побочных эффектов. Недавно проведенное исследование А. Hoffman и соавт. [17] показало, что у пациентов, рандомизированных либо на фиксированную дозу ГР, либо на титрационное дозирование, с поддержанием уровня ИРФ-1 в пределах нормы, с постепенным повышением доз в пределах переносимости, была показана одинаковая эффективность терапии, но со значительно меньшими побочными явлениями у пациентов с индивидуальными режимами дозирования ГР. В упомянутом исследовании, однако, не ставилась цель достижения специфических целевых значений ИРФ-1, как это было сделано в настоящем исследовании, соответственно там и не было показано большей эффективности индивиду-

ального подхода к дозированию ГР на основании уровня ИРФ-1.

В данном исследовании в группе пациентов с высоким ИРФ-1, где титрация доз ГР проводилась по верхним границам нормальных значений ИРФ-1, было показано достоверно более выраженное повышение роста по сравнению с группами с низким ИРФ-1 и традиционного дозирования. При этом динамика роста составила от среднего уровня $-2,67$ SDS роста до $-1,09$ SDS роста, что оказалось примерно на $0,5$ SDS больше по сравнению с двумя другими группами терапии. Такое преимущество в положительном ростовом эффекте означает, что пациенты из группы с высоким ИРФ-1 прибавили в росте примерно на 3 см больше, чем пациенты из группы сравнения, через 24 мес терапии. Можно ли получить дальнейшее повышение роста при продлении периода терапии по данному протоколу или же ростовой ответ на терапию, полученный в течение первых 24 мес, являлся периодом быстрого наверстывания роста, который обеспечит долгосрочные преимущества, пока неизвестно. Однако малая разница в увеличении КВ в группе титрации по верхнему уровню ИРФ-1 может означать, что полученная динамика роста, скорее всего, отразится в повышении роста по достижению взрослого возраста.

Дизайн исследования с контролируемыми рандомизированными концентрациями, примененный в данном исследовании, выявил широкий спектр доз ГР, необходимых для достижения специфических целевых значений ИРФ-1. Такой разброс доз означает большую вариабельность в чувствительности к ГР у детей, включенных в исследование. Более того, выявленная вариабельность ростовых ответов в соответствии с определенным целевым уровнем ИРФ-1 означает наличие гетерогенности ответов в соответствии с уровнем сывороточного ИРФ-1. Объяснить обнаруженную разницу в чувствительности на молекулярном уровне можно, проведя соответствующие исследования в будущем, но можно предположить, что здесь вовлечена вариабельность сигнальных систем как ГР, так и ИРФ-1 [1, 10]. Стимулированный уровень ГР до терапии оказался обратно пропорционален ростовому ответу. Может быть, некоторые низкорослые пациенты без ДГР в какой-то степени нечувствительны к ГР, вероятно, в результате слабо выраженных генетических изменений в сигнальной системе ГР, как предполагалось ранее [14, 19, 21, 27, 36]. Учитывая, что низкорослость у таких пациентов не связана с ДГР и при этом они имеют аналогичные значения ИРФ-1, можно предположить, что у таких больных имеется еще и сниженная чувствительность к ИРФ-1 или какие-то другие не связанные с ГР и ИРФ-1 проблемы нарушения роста. Интересно, что ответы уровня сывороточного ИРФСБ-3 на терапию ГР не отличались между тремя группами терапии.

Мультивариантный анализ показал, что более высокие целевые значения ИРФ-1, низкий уровень стимулированного ГР и низкий исходный SDS ИРФ-1 являлись независимыми предикторами лучшего ответа на терапию, что доказывает правильность концепции дозирования по уровню ИРФ-1, а также прогностическую значимость сте-

пени тяжести нарушения секреции ГР. Второй проведенный мультивариантный анализ, включивший параметры, собранные во время терапии, также показал, что ответ на терапию ГР обратно зависит от пикового уровня ГВ, причем в значительно большей степени, чем предполагалось ранее [27]. Кроме того, повышение SDS ИРФ-1 оказалось непосредственно (и независимо) связано с достигнутым ростовым ответом, что также подтверждает гипотезу исследования.

Кроме того, кумулятивная доза ГР сама по себе, независимо от ее влияния на уровни ИРФ-1, была прямо (и независимо) связана с ростовым ответом. Выявленная корреляция между дозой ГР и ростовым ответом позволяет предположить, что как минимум некоторые из стимулирующих ростовых эффектов ГР могут не зависеть от повышения сывороточного уровня ИРФ-1. Эти результаты соответствуют данным, полученным в экспериментах на мышах, которым одновременно блокировали рецепторы к ИРФ-1 и ГР, в результате чего было показано, что отсутствие действия ГР приводило к возможному последующему снижению роста, более выраженному, чем при блокаде только ИРФ-1 [21].

Параметры безопасности в ходе терапии большими дозами ГР в группе с высоким ИРФ-1 не отличались от двух других групп терапии, частота неблагоприятных явлений не отличалась от данных других исследований. При этом поддержание значений ИРФ-1 в пределах нормы путем коррекции доз ГР может уменьшить возможный риск избыточного уровня ИРФ-1 в ходе терапии ГР, включая теоретическую возможность развития в отдаленном периоде злокачественных новообразований. Можно отметить, что в исследованиях с фиксированными дозами ГР $20-50\%$ пациентов достигали уровня ИРФ-1 выше верхнего предела нормальных значений [6, 13]. В настоящем исследовании не предусматривалось изучения безопасности дозирования ГР на основании уровня ИРФ-1 в плане редких побочных эффектов, и соответственно не определялась долгосрочная безопасность таких режимов, в частности, в отношении риска развития раковых заболеваний.

Как свидетельствуют данные литературы, повышенный риск развития злокачественных новообразований у лиц с уровнем ИРФ-1 в верхнем квартале по сравнению с теми, у кого уровень ИРФ-1 соответствует нижнему кварталу, дает повод для осторожного отношения к повышению уровня ИРФ-1 в течение долгого периода времени. В настоящем исследовании было показано, что стратегия дозирования, основанная на повышении уровня ИРФ-1 до верхних пределов нормы, связана с повышением скорости роста и более высокими дозами ГР.

Данное исследование проводилось не с целью обязательного внедрения данной стратегии дозирования в клиническую практику, а для того чтобы продемонстрировать осуществимость титрации доз ГР по уровню ИРФ-1 и подчеркнуть важность мониторинга уровня ИРФ-1 в ходе терапии ГР.

Конечно возможно, что, исходя из вопросов безопасности, в частности риска развития раковых заболеваний, врачи будут стремиться титровать дозы ГР по нижним пределам значений ИРФ-1 на ос-

новании клинического опыта и с учетом вероятных проблем, т. е. поддерживать целевой ИРФ-1 ниже среднего у пациентов, уже имеющих злокачественное новообразование или из групп высокого риска по другим заболеваниям.

Данное исследование имело определенные ограничения, которые должны приниматься во внимание. Во-первых, авторы сравнивали только 2 целевых значения ИРФ-1, а вероятно, что можно достигнуть среднего увеличения роста, титруя дозы по средним значениям ИРФ-1 (например, +1 СО). Во-вторых, невозможно сделать заключение на основании данных 2-летнего исследования о том, что подобная стратегия дозирования приведет к повышению взрослого роста (хотя такая возможность не исключена, учитывая аналогичный КВ во всех трех группах).

В заключение авторы исследования показали, что титрация доз ГР на основании уровня ИРФ-1 клинически осуществима, позволяет достигать необходимых, заранее определенных уровней ИРФ-1 и обеспечивает поддержание концентрации ИРФ-1 в сыворотке крови в пределах целевых значений, а также позволяет избегать колебаний уровня ИРФ-1 вне пределов нормы. Титрация доз ГР до достижения верхних пределов значений ИРФ-1 обеспечивает наиболее выраженные ростовые ответы, в целом при больших дозах ГР. Большой разброс в дозах ГР, необходимых для достижения целевых значений ИРФ-1, показывает вариабельность чувствительности к ГР среди детей с низкорослостью и дает возможность предложить концепцию индивидуализированного дозирования в ходе терапии ГР. Долгосрочные ростовые исходы и безопасность дозирования ГР по уровню ИРФ-1 требуют дальнейшего изучения.

Благодарность

Ниже приведен список исследователей и учреждений, принимавших участие в этом клиническом исследовании

Holley F. Alien (Baystate Pediatric Associates, Springfield, Massachusetts), Svetlana Ten (Maimonides Children's Center, Brooklyn, New York), Barry B. Berou (University of South Florida College of Medicine, St. Petersburg, Florida), Thomas O. Carpenter (Yale University Hospital, New Haven, Connecticut), Steven D. Chermasek (Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio), Susan Clark (Children's Hospital of Orange County, Orange, California), Pinchas Cohen (Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California), Gertrude Costin (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California), Leona Cuttler (University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio), Robert Danish (University of Tennessee, Memphis, Tennessee), Larry C. Deeb (Pediatric Endocrinology, Tallahassee, Florida), Martin B. Draznin (Michigan State University Kalamazoo Center for Medical Studies, Kalamazoo, Michigan), John Fuqua (Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana), Mitchell E. Geffner (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California), John Andrew Germak (Ohio State University Children's Hospital, Columbus, Ohio), Michael E. Gottschalk (Children's Hospital/San Diego, San Diego, California), Daniel E. Hale (University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas), Margaret H. MacGillivray (Women and Children's Hospital of Buffalo, Buffalo, New York), Robert McVie (Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana), Thomas Moshang (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania), Leslie P. Plotnick (John Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland), Jadranka Popovic (Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri), Robert Rapaport (Mount Sinai Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, New York, New York), Douglas G. Rogers (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio), Paul Saenger (Montefiore Med Cent-

er, Bronx, New York), I. David Schwartz (University of South Carolina School of Medicine, Columbia, South Carolina), Janet H. Silverstein (Shands Hospital, Gainesville, Florida), Lawrence Silverman (Morristown Memorial Hospital, Morristown, New Jersey), Martha L. Spencer (International Diabetes Center, Minneapolis, Minnesota), Dennis M. Styne (University of California-Davis Medical Center, Sacramento, California), Darrell M. Wilson (Stanford University, Stanford, California), Thomas A. Wilson (State Univ. of New York, Stony Brook, New York), David T. Wyatt (Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin), Leslie Soyka (UMASS Memorial Hospital, Worcester, Massachusetts), Peter Lee (Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania), David H. Cieller (UCLA School of Medicine-Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California), Bruce Boston (Oregon Health & Science University, Portland, Oregon).

Это клиническое исследование было выполнено при поддержке Novo Nordisk Inc.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abuzzahab M. J., Schneider A., Goddard A. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2211–2222.
2. Baker J., Liu J. P., Robertson E. J., Efstathiadis A. // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 73–82.
3. Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3902–3908.
4. Chan J. M., Stampfer M. J., Giovannucci E. et al. // Science. — 1998. — Vol. 279. — P. 563–566.
5. Cohen P., Clemmons D. R., Rosenfeld R. G. // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — P. 297–305.
6. Cohen P., Bright G. M., Rogol A. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 90–98.
7. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3990–3993.
8. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1868–1870.
9. de Muinck Keizer-Schrama S. M., Rikken B., Wynne H. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 898–905.
10. Dos S. C., Essioux L., Teinturier C. et al. // Nat. Genet. — 2004. — Vol. 36. — P. 720–724.
11. Frasier S. D., Costin G., Lippe B. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53. — P. 1213–1217.
12. Gharib H., Cook D. M., Saenger P. H. et al. // Endocr. Pract. — 2003. — Vol. 9. — P. 64–76.
13. Giustina A., Veldhuis J. D. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 717–797.
14. Goddard A. D., Covello R., Luoh S. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1093–1098.
15. Greulich W., Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — Stanford, 1959.
16. Hankinson S. E., Willett W. C., Golditz G. A. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1393–1396.
17. Hoffman A. R., Strasburger C. J., Zagar A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3224–3233.
18. Kamp G. A., Zwinderman A. H., Van Doorn J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 57. — P. 315–325.
19. Leschek E. W., Rose S. R., Yanovski J. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3140–3148.
20. Liu J. P., Baker J., Perkins A. S. et al. // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 59–72.
21. Lupu F., Terwilliger J. D., Lee K. et al. // Dev. Biol. — 2001. — Vol. 229. — P. 141–162.
22. Ma J., Pollak M. N., Giovannucci E. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 620–625.
23. Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Child. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.
24. Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
25. Mauras N., Attie K. M., Reiter E. O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3653–3660.
26. Ogilvy-Stuart A. L., Gleeson H. // Drug. Saf. — 2004. — Vol. 27. — P. 369–382.

27. Park P., Cohen P. // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — Vol. 15. — Suppl. A. — P. S13—S20.
28. Raben M. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1958. — Vol. 18. — P. 901—903.
29. Raben M. S. // N. Engl. J. Med. — 1962. — Vol. 266. — P. 82—86.
30. Ranke M. B., Linberg A., Cowell C. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 125—131.
31. Ranke M. B., Lindberg A., Martin D. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4748—4753.
32. Schonau E., Westermann F., Rauch F. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 13—20.
33. Sklar C. A., Meriens A. C., Mitby P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3136—3141.
34. Swerdlow A. J., Higgins C. D., Adlard P., Preece M. A. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 273—277.
35. Vance M. L., Mauras N. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1206—1216.
36. Wit J. M., Rekers-Mombarg L. T., Cutler G. B. et al. // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 146. — P. 45—53.
37. Woods K. A., Camacho H., Barter D. et al. // Acta Paediatr. — 1995. — Suppl. 423. — P. 39—45.
38. Woods K. A., Camacho-Hubner C., Savage M. O., Clark A. J. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1363—1367.
39. World Medical Association Declaration of Helsinki // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 277. — P. 925—926.

Поступила 12.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45

А. В. Древаль¹, Б. П. Ковачев², И. В. Мисникова¹, Ю. А. Ковалева¹, О. А. Древаль¹

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, ²Университет Службы Здравоохранения Вирджинии, Чарлоттсвилл

Целью работы являлся комплексный анализ состояния гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с впервые назначенной сахароснижающей терапией.

Препараты "Глидиаб МВ" и "Диабетон МВ" привели к сопоставимому снижению показателей гликемического контроля: уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и среднего уровня гликемии по результатам ее непрерывного исследования (CGMS). Снижение уровня гликемии не сопровождалось повышением массы тела и привело к улучшению показателей липидного спектра. Результаты месячного самоконтроля гликемии были трансформированы в показатель ее отклонения от целевого диапазона (ADRR), с помощью которого оценивается лабильность гликемии, не отражаемая HbA_{1c}, а также индексами гипер- и гипогликемии, вычисляемыми из данных непрерывного исследования гликемии. В связи с этим ADRR может использоваться для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии, и в обследованных группах он оказался низким, что в целом отражает стабильное течение заболевания у пациентов с впервые выявленным СД2.

Средний уровень гликемии, вычисленный по данным CGMS, практически совпадает со средней гликемией, вычисленной по данным самоконтроля гликемии как в день исследования непрерывной гликемии, так и в ближайший месяц до и после CGMS-исследования. В связи с этим CGMS-исследование оправдано только в случае комплексного анализа непрерывной кривой гликемии.

Комплексный метод анализа непрерывной гликемической кривой включает: симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии (метод Пуанкаре). Использование данной методики позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающий эффект двух препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, система суточного мониторинга глюкозы крови, Глидиаб МВ, Диабетон МВ, ADRR, дисгликемия, самоконтроль, гликированный гемоглобин, индексы гипер- и гипогликемии, метод Пуанкаре.

The purpose of the study was to comprehensively analyze glycemic control in type 2 diabetes (T2D) patients who were first given glucose-reducing therapy.

Glidiab MB and Diabeton MB caused a comparable reduction in glycemic control parameters: the level of HbA_{1c}, fasting glycemia, and mean glycemic levels as shown by the results of its continuous glucose monitoring system (CGMS) study. The lower glycemic level was not accompanied by weight gain and it improved lipid spectrum parameters.

The readings of monthly self-control of glycemia were transformed to its deviation from the goal range (ADRR) that and the hyper- and hypoglycemia indices calculated from the continuous glycemic control were used to evaluate glycemic lability not reflected by HbA_{1c}. In this connection ADRR may be used to evaluate the efficiency of sugar-reducing therapy and in the examined groups it proved to be low, which generally reflects the stable course of the disease in new cases of T2D.

The mean glycemic value calculated from CGMS data virtually coincides with the mean glycemia estimated from glycemic self-control readings both on the day of continuous glucose monitoring and in the month to come before and after CGMS study. In this connection the latter is justified only when the continuous glycemic curve undergoes a complex analysis.

The complex analysis of the continuous glycemic curve includes symmetrization of the continuous glycemia scale; calculation of hyper- and hypoglycemic indices, hourly diurnal hyperglycemic index and hourly glycemic variations (Poincare method). The use of this procedure could compare the glucose-reducing effect of the two drugs within the framework of a short-term study.

Key words: type 2 diabetes, blood glucose monitoring system, Glidiab MB, Diabeton MB, ADRR, dysglycemia, self-control, glycosylated hemoglobin, hyper- and hypoglycemic indices, Poincare method.

В последние годы уделяется особое внимание достижению гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) как фактору, определяющему низкий риск макро- и микрососудистых осложнений СД. Вместе с этим имеющиеся

на сегодняшний день методы его оценки (HbA_{1c}, уровень гликемии натощак, пре- и постпрандиальная гликемия) не отражают в полной мере особенности поведения гликемии, в частности на фоне сахароснижающей терапии. В связи с этим нами