

© И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2014

Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному

И.И. ДЕДОВ, М.В. ШЕСТАКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Personalized therapy for diabetes mellitus: the path from disease to the patient

I.I. DEDOV, M.V. SHESTAKOVA

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Аннотация

Представлены обзорные данные о новом направлении в диагностике и лечении сахарного диабета (СД) — персонализированной медицине. Описаны сложности диагностики СД, его гетерогенность у детей и взрослых, которую можно выявить на основании молекулярно-генетических, иммунологических, гормонально-метаболических исследований. Представлены данные о возможностях прогнозирования индивидуальных, семейных и популяционных рисков развития СД 1-го и 2-го типов. Изложены перспективы выбора максимально эффективной и безопасной сахароснижающей терапии на основе фармакогенетического анализа чувствительности больных к конкретным препаратам.

Ключевые слова: сахарный диабет, профилактика, персонализированная медицина.

The paper gives quick-look data on the new area in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus (DM) — personalized medicine. It describes difficulties in the diagnosis of DM, its heterogeneity in children and adults, which may be identified by molecular genetic, immunological, hormonal, and metabolic studies. Data on the possibilities of predicting the individual, familial, and population risks of types 1 and 2 DM are presented. Prospects for choosing the most effective and safest glucose-lowering therapy on the basis of a pharmacogenetic analysis of the susceptibility of patients to specific drugs are outlined.

Key words: diabetes mellitus, prevention, personalized medicine.

ИР — инсулинорезистентность
НСД — неонатальный СД
ПСМ — препараты сульфонилмочевины
СД — сахарный диабет
GAD — глутаматдекарбоксилаза

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
LADA («Late Autoimmune Diabetes in Adults») — «поздний аутоиммунный СД у взрослых»
MODY («maturity onset diabetes in the young») — «диабет взрослых, развившийся у детей»

Сахарный диабет (СД) по темпам роста распространенности опережает все остальные неинфекционные заболевания. За последние 20 лет число больных СД в мире увеличилось почти в 3 раза (от 130 млн в 1990 г. до 382 млн в 2013 г.) [1]. Эксперты Всемирной федерации диабета прогнозируют, что число больных СД к 2035 г. достигнет около 600 млн, т.е. будет болеть почти каждый 10-й житель планеты [1]. При этом не учитывается огромная доля населения с так называемым предиабетом (с нарушенной толерантностью к глюкозе). В мире число лиц с предиабетом уже сейчас насчитывает 316 млн. Именно из этой группы «условно здоровых» лиц популяция больных СД ежегодно пополняется приблизительно на 10%. Нераспознанный, а следовательно не контролируемый, СД неизбежно ведет к высокой инвалидизации и смертности населения от множественных сосудистых осложнений, таких как инфаркты, инсульты, потеря зрения, гангрены и ампутации конечностей, нарушения функции почек,

требующие проведения заместительной терапии (гемодиализ, трансплантация).

В 2011 г. Генеральная Ассамблея ООН приняла Политическую декларацию, обращенную к национальным системам здравоохранения, с призывом создавать многопрофильные национальные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где наиболее остро обратила внимание на СД как одну из ведущих причин инвалидизации и смертности населения [2].

Есть ли шансы остановить эту эпидемию и предупредить развитие СД у групп риска? Есть ли возможность затормозить прогрессирующее течение этого заболевания и выбрать максимально эффективное лечение у людей, заболевших СД? Одинаково ли эффективны современные средства в лечении СД у всех страдающих этим недугом, и если «нет», то чем это обусловлено? На все эти вопросы

Сведения об авторах:

Дедов Иван Иванович — акад. РАН, дир. ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Контактная информация:

Шестакова Марина Владимировна — чл.-корр. РАН, дир. института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр»; 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11; e-mail: nephro@endocrinentr.ru

позволяет найти ответы новое современное направление в здравоохранении — персонализированная медицина.

Персонализированная медицина — принципиально новое профилактическое направление в здравоохранении, основанное на инновационных геномных, постгеномных, гормонально-метаболических и клеточных технологиях, позволяющих прогнозировать и нивелировать риск развития социально-значимых и наследственных заболеваний как для конкретного человека, так и для целых этносов. Концепция персонализированной медицины в области СД подразумевает индивидуальное прогнозирование риска развития СД, поиск индивидуального наиболее эффективного и максимально безопасного метода профилактики болезни и ее лечения для каждого конкретного больного.

Традиционными вариантами диабета являются СД 1-го типа (СД-1) — аутоиммунный, развивающийся чаще в молодом возрасте, с образованием антител к островкам поджелудочной железы, характеризующийся абсолютной недостаточностью секреции инсулина, и СД 2-го типа (СД-2) — неиммунный, развивающийся чаще в возрасте старше 40 лет, проявляющийся выраженной инсулинорезистентностью (ИР) и относительным снижением секреции инсулина. Однако гетерогенность СД не ограничивается только лишь традиционными нозологиями. Как в детском, так и во взрослом возрасте под маской «обычного» СД могут скрываться десятки различных генетически и эпигенетически опосредованных симптомокомплексов, проявляющихся гипергликемией [3].

Гетерогенность СД у взрослых. Диагностика СД 1-го и 2-го типа у взрослых традиционно базируется на клинической картине заболевания. В случае острого дебюта СД у молодых людей без избытка массы тела диагностируют СД-1, в случае же выявления гипергликемии у пациентов с ожирением ставят диагноз СД-2. Однако ни возраст, ни масса тела в дебюте заболевания не могут служить объективными критериями для постановки правильного диагноза. Особенно сложна диагностика СД у лиц в возрасте от 20 до 50 лет с избытком массы тела, у которых может проявиться СД-1 или СД-2, или же СД типа MODY («maturity onset diabetes in the young», или «диабет взрослых, развившийся у детей»), или типа LADA («Late Autoimmune Diabetes in Adults», или «поздний аутоиммунный СД у взрослых»).

СД типа LADA составляет до 10—15% от всех случаев СД. Ему присущи клинико-лабораторные показатели, характерные как для СД-1, так и СД-2, в связи с чем его иногда называют диабетом типа «полтора». Его сходство с СД-1 заключается в наличии специфических аутоиммунных маркеров (антител к островкам поджелудочной железы, антител к глутаматдекарбоксилазе — GAD), отсутствии ожирения и семейного анамнеза СД; сходство с СД-2 проявляется в нормальной базальной концентрации С-пептида сыворотки крови, отсутствии кетоза и потребности в лечении инсулином в первые 6—12 мес от начала развития, а также в начале СД в возрасте старше 35 лет [4, 5]. Поиск генетических детерминант в развитии СД типа LADA выявил его ассоциацию с генами, как характерными для СД-1 (*HLA-DQB1*, *PTPN22*), так и сцепленными с развитием СД-2 (*TCF7L2*, *FTO*, *SLC30A8*). Несмотря на промежуточное положение СД типа LADA между СД-1 и СД-2 и относительно нормальной секре-

ции инсулина в первые месяцы от начала заболевания, промедление с назначением инсулинотерапии, как правило, приводит к риску раннего развития сосудистых осложнений. Поэтому правильная диагностика этого варианта СД крайне важна для своевременного назначения инъекций инсулина.

Другой «гибридной» формой СД взрослых является неиммунный вариант СД с ожирением и склонностью к кетозу, впервые описанный у афроамериканского населения. Несмотря на выраженный дефицит инсулина, у 80% таких больных развивается ремиссия, сопровождающаяся отменой инсулинотерапии. Однако практически у всех больных симптомами заболевания с проявлениями кетоза вновь возвращаются через 10 лет. Поиски генетических маркеров заболевания пока не дали результатов.

К редким заболеваниям относится липоатрофический СД (врожденный или приобретенный), проявляющийся генерализованной атрофией подкожной жировой клетчатки на фоне выраженной ИР и гиперинсулинемии в сочетании гипертрофией скелетной мускулатуры, гипертриглицеридемией и артериальной гипертонией. Заболевание связано с генетическими дефектами адипогенеза и/или ускоренным апоптозом адипоцитов, нарушенной секрецией адипоцитокинов (лептина, адипонектина), которые в норме обеспечивают здоровый метаболизм жировой ткани. Лечение липоатрофического СД традиционными сахароснижающими средствами (метформином, тиазолидиндионами, секретогогами, высокими дозами инсулина) малоэффективно. Только в феврале 2014 г. эксперты Управления США по контролю за качеством пищевых продуктов, лекарственных препаратов (FDA) зарегистрировали первый препарат для лечения этого синдрома — рекомбинантный аналог лептина (метрелептин). Клинические испытания препарата показали его эффективность в отношении одновременно удержания на достигнутом уровне гликемии и дислипидемии [6].

Гетерогенность СД у детей и подростков. Внедрение современного молекулярно-генетического анализа позволило разрушить установившийся стереотип о том, что все случаи СД, развившегося в детском возрасте, — это аутоиммунный СД-1. Так, в исследовании SAERCH, включавшем 2291 ребенка и подростка из США младше 20 лет с впервые установленным диагнозом СД, показано, что лишь у 54% из них имелся классический СД-1, у 16% диагностирован СД-2, у 20% обнаруживались признаки СД обоих типов (т.е. признаки аутоиммунной агрессии и одновременно ИР) и 10% отнесены к категории СД ни 1-го, ни 2-го типа, предположительно тип MODY, т.е. развившийся вследствие мутации гена, отвечающего за регуляцию углеводного обмена [7].

СД-2 в детском возрасте до недавнего времени считался казуистикой, однако в последние годы изменение образа жизни детей (высококалорийное питание, низкая физическая активность) привели к значительному росту распространенности именно этого варианта СД. Заболевание обычно начинается после 10—12 лет и сопровождается типичными нарушениями, характерными для метаболического синдрома у взрослых: ожирением, ИР, артериальной гипертонией, дислипидемией [8]. Как правило, родители или родственники таких детей страдают ожирением, и СД-2. Основными принципами лечения являются правильное питание, физическая активность, сни-

Таблица 1. Варианты моногенных форм СД типа MODY

Вариант СД	Доля среди моногенных форм СД, %	Мутация гена	Основной дефект	Лечение
MODY-1	3–5	<i>HNF-4α</i>	Дефицит инсулина	ПСМ, проинсулин
MODY-2	15–20	Глюкокиназы	Легкий дефицит инсулина, отсутствие симптоматики	Диета, редко ПСМ
MODY-3	70	<i>HNF-1α</i>	Дефицит стимулированной секреции инсулина	Диета, ПСМ, при длительном течении диабета инсулин
MODY-4	<1	<i>IPF-1</i>	Агенезия поджелудочной железы, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-5	3	<i>HNF-1β</i>	ИР в печени, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-6	Очень редко	<i>Neuro-D-1</i>	Дефицит инсулина	Инсулин

Примечание. *HNF* — ядерный фактор гепатоцитов; *IPF* — insulin promoter factor; *Neuro-D-1* — ген нейрогенной дифференциации; ПСМ — препараты сульфонилмочевины.

жение массы тела. При неэффективности немедикаментозных методов коррекции углеводных нарушений у детей старше 10 лет разрешено применение метформина.

СД типа MODY также неоднороден. К настоящему времени известно более 10 генов, мутации которых приводят к развитию MODY [3]. При этом каждый генотип производит уникальный фенотип, а соответственно предполагает уникальное лечение. В табл. 1 представлены данные об основных вариантах СД типа MODY и об индивидуальных возможностях их лечения [9, 10].

Как следует из представленных данных, детский СД типа MODY при правильной диагностике можно эффективно лечить либо с помощью диеты, либо ПСМ, либо инсулином.

Неонатальный СД (НСД) — редкое заболевание, дебютирующее в первые 6 мес жизни ребенка. Выделяют транзиторный и перманентный НСД. Транзиторный НСД нуждается в инсулинотерапии в первые 15–18 мес жизни ребенка, после чего, как правило, симптомы СД исчезают и инсулин отменяют. В то же время нельзя забывать, что СД может «вернуться» во взрослом возрасте. В случае перманентного НСД сахароснижающая терапия назначается пожизненно, однако в 80% случаев дети имеют высокую чувствительность не к инсулину, а к ПСМ. Это связано с тем, что основным дефектом при перманентном НСД является активирующие мутации в гене *KCNJ11*, приводящие к снижению секреции инсулина. «Разблокировать» секрецию инсулина в этом случае помогают не инсулинотерапия, а ПСМ. Поэтому назначенный при таком СД инсулин не приводит к удовлетворительному удержанию на достигнутом уровне гликемии, и только перевод ребенка на ПСМ позволяет достичь компенсации заболевания [11]. Почему необходимо генетическое тестирование всех детей с манифестацией СД до 6-месячного возраста с индивидуальным подбором сахароснижающей терапии.

Редкие генетические синдромы. СД у детей может быть проявлением редкого генетического заболевания — синдромов Вольфрама, Альстрема, Прадера—Вилли, Вернера, Лоренса (липоатрофический диабет), атаксии Фридрейха, гемохроматоза, митохондриального СД и др.

На базе Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) уже мно-

гие годы функционирует лаборатория молекулярно-генетического анализа с идентификацией мутантных аллелей различных генов, сцепленных с развитием СД. В центре наблюдаются более 100 детей с редкими формами СД [10, 12]. Этим детям впервые поставлен правильный диагноз в стенах ФГБУ ЭНЦ и принципиально изменено лечение, что позволило достичь удовлетворительной компенсации заболевания.

Персонализированный прогноз риска развития СД. Прогнозирование СД — первый этап разработки профилактических мероприятий, наиболее эффективных на ранних доклинических стадиях. В течение длительного периода сотрудники ФГБУ ЭНЦ ведут поиск индивидуальных, семейных и популяционных рисков развития СД-1 и СД-2. Полученные данные закладываются в основу создания медико-генетических лабораторий по всей стране для прогнозирования риска развития СД и его профилактики, а также для выбора наиболее эффективного индивидуального лечения каждого конкретного больного.

Прогнозирование семейных и индивидуальных рисков СД-1. Установлено, что популяционный риск развития СД-1 в среднем составляет 0,2–0,4%. СД-1 не относится к наследственным заболеваниям с моногенным наследованием генов, однако риск развития СД-1 значительно возрастает у детей, рожденных в «ядерных» семьях, в которых один или несколько близких родственников больны СД-1 (табл. 2).

Для выяснения механизмов реализации семейных рисков коллективы Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, Института иммунологии ФМБА России и ГосНИИ «Генетика» в течение длительного периода ведут наблюдение за детьми, рожденными в «ядерных» семьях, с проведением подробного гормонально-метаболического, иммунологического и генетического обследования членов таких семей. У наблюдаемых детей с развившимся в течение 2–16 лет СД-1 выявлена совокупность генов высокого риска (предрасполагающих HLA-гаплотипов, наличие одного или сочетания двух видов специфичных антител — GAD, ICA, IAA, IA-2A) [13, 14]). Данная работа показала, что использование всех маркеров риска развития СД-1 (генетических и иммунологических) повышает прогностическую значимость медико-генетического анализа до 80–90%.

Таблица 2. Семейный риск развития СД-1 у здоровых детей, чьи близкие родственники больны СД-1 (по данным результатов собственных и зарубежных исследований) [13]

Родственная связь больного СД-1 по отношению к здоровому ребенку из «ядерной» семьи	Средний риск развития СД-1, %
Общая популяция (без наличия больных родственников)	0,2—0,4
Мать	1,1—3,6
Отец	3,6—8,5
Сибсы (братья, сестры)	4—5
Оба родителя	30—34
Дизиготный близнец	4—5
Монозиготный близнец	30—50
Один из родителей и сибс (брат, сестра)	12
Оба родителя и сибс (брат, сестра)	40

Зная индивидуальные и семейные риски, можно организовать мониторинг детей в «ядерных» семьях, применить программы первичной и вторичной профилактики СД-1 и в результате нивелировать риск развития заболевания. Разработки таких программ ведутся по всему миру (ограничения в диете, введение вакцин, иммуномодуляторов, доклиническое назначение малых доз инсулина).

Прогнозирование популяционных рисков СД-1. В многонациональном государстве РФ заболеваемость СД-1 в разных этносах сильно различается и колеблется от 2—3 до 20 и выше на 100 тыс. населения. Так, в Якутской и Бурятской популяциях зарегистрирована самая низкая заболеваемость СД-1 у детей России (6,2 на 100 тыс. детского населения). Напротив, в Вологодской области наблюдается максимальная заболеваемость СД-1 (21,4 на 100 тыс. детского населения). В совместных исследованиях, выполненных коллективами сотрудников ЭНЦ МЗ России и Института иммунологии ФМБА России, определены генетические факторы предрасположенности и защиты от развития СД у различных этнических популяций России: русских, удмуртов, татар, мари, тувинцев, калмыков, бурятов, якутов, а также узбеков. Детально проанализированы гены *IDDM1* (локус HLA), *IDDM2* (ген инсулина), *IDDM8-10* и *IDDM12-13* (гены, контролирующие иммунный ответ). В результате выявлен специфичный для каждой популяции генетический профиль, предрасполагающий или предохраняющий от развития СД-1. Впервые нами предложен новый подход для установления иммуногенетической предрасположенности к СД-1 типа, основанный на анализе комбинации отдельных генетических маркеров СД-1 в генотипе. Эти работы позволили создать прогностическую карту риска развития СД-1 в различных популяциях России [15].

Прогнозирование риска развития СД-2. В отличие от СД-1 при СД-2 прослеживается четкая генетическая детерминированность наследования. Так, риск развития СД-2 составляет до 40%, если болен один из родителей, до 70%, если больны оба родителя [16]. По данным полногеномных исследований, в настоящее время обнаружено более 20 генов, полиморфизм которых определяет риск развития СД-2. Эти гены кодируют основные патогенетические звенья развития СД-2: ИР (*PPARG*, *THADA*, *ADAMTS9* и др.), дисфункцию β -клеток (*KCNJ11*, *HNFB1B*, *HNFB4A*, *JAZF1* и др.), склонность к ожирению (*FTO*), де-

фект секреции гормонов инкретинового ряда (*TCF7L2*). Вклад каждого отдельного гена в риск развития СД-2 не велик, однако их различные комбинации повышают прогностическую значимость в 1,5—2 раза [17].

Молекулярные механизмы развития ИР (ключевого звена в развитии СД-2) многообразны и сцеплены с многоуровневыми поломками на пути передачи сигнала от рецептора инсулина на внутриклеточные структуры. Различные уровни поломки передачи внутриклеточного сигнала определяют гетерогенность самой ИР и, соответственно, необходимость поиска индивидуальных методов воздействия на нее. Именно гетерогенностью ИР объясняется частая неэффективность лечения больных СД-2 традиционными препаратами, устраняющими ИР (метформин, тиазолидиндионами). Поэтому необходимо детальное изучение внутриклеточных механизмов развития ИР для поиска новых лекарственных препаратов, адресно воздействующих на тот или иной механизм развития ИР, для повышения эффективности лечения пациентов с СД-2.

Персонализация целевых критериев эффективности лечения СД. Традиционно эффективность лечения больных СД-1 и СД-2 оценивается по интегральному показателю так называемого гликемического контроля — уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). У здоровых лиц этот показатель не превышает 5,7%. Согласно международным рекомендациям по лечению больных СД, принятым до 2011 г., оптимальным уровнем контроля гликемии считалось достижение $HbA_{1c} < 7\%$ (а в некоторых документах $< 6,5\%$) для всех без исключения больных. Однако совокупный анализ крупных исследований по контролю СД-2 (ACCORD, VADT, ADVANCE) показал, что стремление к достижению столь строгого удержания на достигнутом уровне гликемии у ряда больных чревато развитием тяжелых гипогликемических состояний и увеличению смертности, особенно у пациентов старшего возраста с исходно плохо контролируемой гликемией, большой длительностью СД и наличием сочетанных (прежде всего сердечно-сосудистых) заболеваний [18]. У таких больных большая продолжительность жизни наблюдалась при уровне HbA_{1c} 7—8%. В связи с этим эксперты-эндокринологи во всем мире пришли к заключению, что единого стандартного для всех больных целевого уровня HbA_{1c} быть не может. Необходима индивидуализация целей удержания на достигнутом уровне гликемии в зависимости от возраста па-

циента или ожидаемой продолжительности его жизни, длительности заболевания, наличия сосудистых осложнений, риска развития гипогликемических состояний. Поэтому в последних международных и российских рекомендациях по лечению СД-2 указан диапазон целевых уровней HbA_{1c} от 6,5% (для молодых, недавно заболевших пациентов без сосудистых осложнений) до 8–8,5% (для пациентов с тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями, низкой ожидаемой продолжительностью жизни) [19, 20].

Персонализированный выбор сахароснижающих препаратов. В настоящее время в арсенале диабетологов имеется 8 классов сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные патогенетические звенья развития СД-2, и около 5 новых классов находятся на этапе доклинической разработки. Между тем адекватный контроль гликемии удерживают не более 35–40% больных. Международные и национальные рекомендации по начальной терапии и поэтапной ее интенсификации при СД-2 предлагают стандартизированный подход к лечению всех больных СД-2: в дебюте — монотерапия метформином, при неэффективности через 3–6 мес добавление второго, затем третьего препарата (сульфонилмочевины или инкретинов, или инсулина), затем — инсулинотерапия (базальная или базис-болюсная). Однако в последние годы появилось много убедительных данных о том, что каждый пациент с СД-2 имеет свой набор полиморфных генов, которые определяют его индивидуальную чувствительность к той или иной сахароснижающей терапии. Эти гены кодируют рецепторы и определяют транспортеры лекарственных веществ, а также активность ферментов, участвующих в их метаболизме.

Фармакогенетический анализ выявил, что чувствительность пациентов к метформину определяется полиморфизмом как минимум 5 генов (*SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC47A1*, *SLC47A2*, *ATM*), к ПСМ — 5 генов (*KCNJ11*, *KCNQ1*, *ABCC8*, *TCF7L2*, *CYP2C9*), к тиазолидиндионам — не менее 7 генов (*PPARG*, гены резистина, адипонектина, лептина и др.) [21]. Определены гены, сцепленные с развитием побочных эффектов терапии: желудочно-кишечных проявлений на метформине (гены *OCT1*, *OCT2*, *MATE1*), отеков на фоне приема тиазолидиндионов (гены *AQP2* и *SLC12A1*), сниженного клиренса и соответственно высокой частоты развития гипогликемии на фоне ПСМ (*CYP2C9*) [21].

Таким образом, все больше данных накапливается в пользу того, что стандартные алгоритмы лечения представляют собой некий «усредненный» вариант оказания помощи при конкретной нозологии и необходимы для выстраивания общей концепции лечения болезни. Однако оказать наиболее эффективную медицинскую помощь каждому конкретному больному можно, лишь зная его индивидуальные характеристики и особенности его организма.

Конечно, немало проблем остается на пути внедрения персонализированной медицины: это недоступность для общеклинической практики и высокая стоимость метода полногеномного анализа, крайне малое число специалистов-профессионалов в области генетических исследований, вопросы медицинской этики о защите персональной генетической информации пациентов и др. Но бесспорными преимуществами персонализированной медицины являются следующие ее характеристики:

— прогностический характер, т.е. возможность с помощью молекулярно-генетического, иммунологического, гормонально-метаболического тестирования выявить группы высокого риска развития заболевания и его осложнений;

— профилактическая направленность, поскольку, зная риски заболевания и его маркеры, можно своевременно применить профилактические воздействия для предупреждения развития болезни;

— максимальная эффективность при ее максимальной безопасности, что стало возможным вследствие развития фармакогенетики и фармакогеномики с определением генетической чувствительности каждого пациента к конкретному препарату. Такие методы позволяют оптимизировать лечение пациентов с СД-2, существенно сократить период подбора терапии и повысив ее эффективность.

Таким образом, путь от болезни к больному лежит через персонализацию лечения с учетом всех индивидуальных особенностей организма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с написанием данной статьи.

Публикация статьи проводится в рамках выполнения научной программы, поддержанной грантом РФФИ №14-25-00181.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atlas IDF. 6th ed. 2013.
2. Mamudu H.M., Yang J.S., Novotny T.E. UN resolution on the prevention and control of non-communicable diseases: an opportunity for global action. *Glob Public Health* 2011; 6 (4): 347–353.
3. Tuomi T., Santoro N., Caprio S. et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*, Early Online Publication, December 2013 doi:10.1016/S0140—6736(13)62219—9.
4. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. *Сахарный диабет* 2008; 4: 18–23.
5. Hawa M.I., Kolb H., Schloot N. and the Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes care* 2013; 36: 908–913.
6. Nainggolan L. Myalept (metreleptin) approved for generalized lipodystrophy. *Medscape Medical News*. February 25, 2014. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/82105>.
7. Dabelea D., Pihoker C., Talton J.W. et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011; 34 (7): 1628–1233.

8. *De Onis M., Blossner M., Borghi E.* Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1257—1264.
9. *Дедов И.И., Кураева Т.Л.* Генетика сахарного диабета у детей и подростков. Пособие для врачей. 2003, Москва, 59 с.
10. *Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А.* Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2011; 1: 20—27.
11. *Pearson E., Flechtner I., Njolstad P.R. et al.* Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467—477.
12. *Богова Е.А., Волеводз Н.Н.* Синдром Прадера—Вилли: новые возможности в лечении детей. *Пробл эндокринологии* 2013; 4: 33—40.
13. *Дедов И.И., Титович Е.В., Кураева Т.Л. и др.* Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных СД 1 типа. *Сахарный диабет* 2008; 4: 46—50.
14. *Дедов И.И.* Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет* 2013; 3: 4—10.
15. *Хаитов Р., Алексеев Л., Дедов И.* Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа. От фундаментальных исследований к клинике. М: Lambert Academic Publ 2013; 116.
16. *Meigs J.B., Cupples L.A., Wilson P.W.* Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring study. *Diabetes* 2000; 49: 2201—2217.
17. *Sanghera D.K., Blackett P.R.* Type 2 Diabetes genetics: beyond GWAS. *J Diab Metab* 2012; 3: 2—17.
18. *Frier B.M., Schernthaner G., Heller S.R.* Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2: S132—137.
19. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет* 2011; 4: 6—17.
20. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364—1379.
21. *Semiz S., Dujic T., Causevic A.* Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochemia Medica* 2013; 23 (2): 154—171.

Поступила 19.05.2014

Уважаемые читатели!

В статье *А.Е. Лукиной и соавт.* «Успешное лечение больного с двумя гематологическими опухолями: «double-hit»-лимфомой и острым миелонобластным лейкозом», опубликованной в журнале «Терапевтический архив» 2014 г., №7, стр. 80, в аннотации последнее предложение первого абзаца следует читать:

В статье представлен опыт успешного лечения пациента с двумя гематологическими опухолями: *MYC/BCL2* ДН-лимфомы — высокодозными курсами ПХТ с последующей ауто-ТСКК и метакронно развившейся второй опухоли (острого миелонобластного лейкоза — ОММЛ) — курсами ХТ с последующей трансплантацией аллогенного костного мозга.

The paper describes the experience in successfully treating a patient with two hematologic tumors: 1) *MYC/BCL-2* DH lymphoma with high-dose PCT cycles, followed by allo-SCT, and 2) a metachronously developed second tumor (acute myelomonoblastic leukemia (AMML)) with CT cycles, followed allogeneic bone marrow transplantation.