



¹ Казанский
государственный
медицинский
университет

² Ставропольский
государственный
медицинский
университет

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁴ Смоленский
государственный
медицинский
университет

⁵ Приволжский
государственный
медицинский
университет

⁶ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

⁷ Архангельская
областная клиническая
больница

⁸ Многопрофильный
клинический
медицинский центр
«Бонум», Екатеринбург

⁹ Детская городская
поликлиника № 45
Невского района,
Санкт-Петербург

¹⁰ ООО
«Профессорская
клиника»,
Пермь

¹¹ Городская детская
клиническая
поликлиника № 5,
Пермь

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта

Д.Д. Гайнетдинова, д.м.н., проф.¹, О.В. Агранович, д.м.н., проф.², С.А. Немкова, д.м.н., проф.³, Н.Н. Маслова⁴, О.В. Халецкая⁵, О.В. Курушина, д.м.н., проф.⁶, Н.М. Хасанова, к.м.н.⁷, Э.Ш. Сагутдинова⁸, Н.Б. Бальцерович⁹, С.В. Теплых¹⁰, О.А. Перминова¹¹

Адрес для переписки: Светлана Александровна Немкова, nemkova-sa@yandex.ru

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-6-14

Цель – оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Церетон в форме капсул и раствора для приема внутрь у детей в возрасте 6–17 лет с когнитивными нарушениями легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или геморрагического инсульта.

Материал и методы. Было рандомизировано 222 пациента. Все они были стратифицированы по возрасту (6–10 лет, 11–15 лет, 16–17 лет) по 74 пациента в страте. Внутри каждой страты проводилась рандомизация в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата Церетон и плацебо (по 37 пациентов в группе). Пациенты в возрасте 6–10 лет принимали препарат в виде раствора по 200 мг один раз в сутки до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет – по одной капсуле (400 мг) утром и днем после еды в течение 60 дней, а пациенты в возрасте 16–17 лет – по две капсулы (800 мг) утром и одной капсуле (400 мг) днем после еды.

Результаты. Продемонстрирована более высокая эффективность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями ЧМТ и геморрагического инсульта. При этом в группе пациентов, получавших Церетон, не зарегистрировано нежелательных явлений, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Заключение. Препарат Церетон высокоэффективен у пациентов в возрасте 6–17 лет с когнитивными нарушениями, а также в лечении клинико-неврологических проявлений в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт, дети, Церетон



По данным Росстата (2021), в России зарегистрировано свыше 900 тыс. пациентов детского и подросткового возраста с заболеваниями нервной системы и психическими расстройствами, в том числе около 170 тыс. детей-инвалидов по нарушениям когнитивных функций, что составляет треть от общего количества детей-инвалидов, обуславливает актуальность и социальную значимость проблемы [1–3]. Особое значение приобретают комплексная диагностика, фармакотерапия и реабилитация когнитивных нарушений у детей после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и инсульта ввиду неуклонного увеличения заболеваемости и тяжести функциональных ограничений [4–6]. Например, травмы головы ежегодно отмечаются более чем у 1,2 млн детей, а рост количества впервые зарегистрированных случаев травмы в детском возрасте за последние 15 лет превысил 50% [1, 7]. Важную роль в комплексной терапии последствий ЧМТ и инсульта у детей играет использование нейропротективных препаратов с ноотропной, нейротрофической и нейромедиаторной активностью [2, 3, 5–9]. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЧМТ предусматривают применение у детей в отдаленном периоде ЧМТ препаратов с ноотропным действием (уровень доказательности C): холина альфосцерата, кортексина, производных гопантеновой и аминифенилмасляной кислот, церебролизина, Актовегина, Магне В₆ [10, 11]. В настоящее время Церетон является единственным препаратом холина альфосцерата, разрешенным к применению в отечественной педиатрической практике.

Церетон (ЗАО «ФармФирма „Сотекс“, Россия) содержит 40,5% метаболически защищенного холина и представляет собой нейрометаболическое, нейротрофическое, нейропротективное лекарственное средство, активирующее церебральную ацетилхолинергическую систему [12, 13]. Церетон легко проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается преимущественно в ткани головного мозга и метаболизируется с образованием двух основных действующих веществ – холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата (компонента мембран нейронов). Холин активирует синтез ацетилхолина в пресинаптических структурах (терминалях) холинергических нейронов центральной нервной системы, способствуя улучшению холинергической трансмиссии, и оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции. Кроме того, холина альфосцерат стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей в естественных условиях [12, 13]. Терапевтическая эффективность Церетона определяется также прямым влиянием на другие церебральные нейротрансмиттерные системы – норадренергическую и дофаминергическую. При этом альфа-адреноблокирующее действие препарата предположительно способствует улучшению кровотока и нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга. Второй обра-

зующийся метаболит холина альфосцерата – глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов (гидрофобного слоя) нейрональных мембран, и способствует нейропротекции и активации церебральных репаративных процессов. Помимо этого холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом гормона роста, чем обусловлено его эффективное нейротрофическое действие [12–14]. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности, выводится преимущественно через легкие в виде диоксида углерода (85%), а также через почки и кишечник (15%) [12].

Таким образом, Церетон характеризуется разнообразным спектром положительного комплексного действия, способствует восстановлению нейротрансмиссии (как универсальный донор холина и за счет стимуляции высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей), а также активации процессов нейропластичности (с восстановлением поврежденных мембран, увеличением числа холинергических нейронов, секреции нейротрофических факторов и рецепторов к ним, стимуляции аксонального спраутинга, восстановлением роста и ветвления дендритных отростков, усилением роста дендритных шипиков). Это определяет его широкое успешное применение в клинической неврологической практике [12–15].

В серии клинических исследований показан положительный эффект Церетона в отношении когнитивных и других неврологических нарушений при остром нарушении мозгового кровообращения (как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте), хронической недостаточности мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ЧМТ [14–19].

Имеются многочисленные данные об эффективности холина альфосцерата у взрослых пациентов с ЧМТ в остром периоде, а также при лечении ее последствий [20–23].

По мнению большинства исследователей, основными патогенетическими механизмами положительного действия холина альфосцерата при ЧМТ являются повышение холинергической активности в церебральных структурах за счет усиления синтеза ацетилхолина, положительное влияние на фосфолипидный состав мембран нейронов фосфатидилхолина, а также улучшение церебральной перфузии, стабилизация тормозящих и активирующих влияний ретикулярной формации [20, 23].

Как показали результаты ряда исследований, даже после легкой ЧМТ могут длительное время сохраняться (не только в остром, но также подостром и хроническом периодах) структурные и функциональные нарушения, выявляемые при использовании методов функциональной нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), протоколы SPECT, DTI, функциональная МРТ, PET). При этом изменения обычно обнаруживаются в лобной и височной коре, мозолистом теле и подкорковых



структурах, включая внутреннюю капсулу, таламус и мозжечок, что указывает на необходимость применения в комплексном лечении препаратов холина альфосцерата, стимулирующих процессы нейропластичности [23, 25].

В многочисленных работах также продемонстрировано развитие у пациентов с ЧМТ комплекса нарушений работы нейротрансмиттерных систем, что является возможной точкой приложения для восстановительных мероприятий [22, 24, 26]. Как известно, в патогенезе посттравматических когнитивных расстройств важнейшую роль играют холинергические системы мозга, поскольку холинергическая медиация лобной коры и гиппокамп у здоровых людей обеспечивает процессы внимания и памяти. Причем через мускариновые рецепторы, ассоциированные с G-протеином, ацетилхолин может обеспечивать как возбуждающий, так и тормозной эффект, а через ионотропные никотиновые рецепторы – возбуждающее действие [22, 24].

После ЧМТ отмечается быстрое высвобождение ацетилхолина с повышением его внеклеточной концентрации с последующим подавлением активности холинергических систем [25].

Согласно экспериментальным данным, связывание рецепторов и плотность транспортера ацетилхолина уменьшаются уже через час после травмы, сохраняясь в гипофункциональном состоянии длительное время (год и более). При этом наблюдается преимущественное поражение холинергических путей (от базального переднего мозга к корковым отделам), сохранность которых имеет важнейшее значение для восстановления когнитивных функций [25–31]. Предполагается также, что корковые проекции от базальных отделов мозга особенно чувствительны к накоплению нейрофибриллярных клубочков и тау-протеинзависимой агрегации, что может приводить к холинергической недостаточности после ЧМТ [25, 26]. При ЧМТ нередко имеют место структурные разрушения септогиппокампальных путей базального переднего мозга и утрата холинергических нейронов переднего мозга [25, 26].

В последние годы выявлено, что при ЧМТ у детей образуются аутоантитела к альфа-7-субъединицам нейронального ацетилхолинового рецептора, выполняющие функцию блокаторов рецептора ацетилхолина [32].

Таким образом, ввиду значительных изменений холинергической системы после ЧМТ для восстановления когнитивных функций патогенетически обосновано применение холина альфосцерата (Церетона), нормализующего работу нейротрансмиттерных систем и обеспечивающих коррекцию холинергической передачи, а также обладающего нейротрофическими свойствами, обеспечивающими восстановление нейронных сетей и улучшение проведения нервного импульса в синапсах [20–24].

Исследования, демонстрирующие эффективность холина альфосцерата (препарата Церетон) у пациентов детского возраста, немногочисленны [33–36]. С учетом терапевтического потенциала и удовлетво-

рительного профиля безопасности препарата перспективно проведение клинических исследований его эффективности и безопасности в детском возрасте, основанных на современных принципах доказательной медицины.

Цель – оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Церетон (ЗАО «ФармФирма „Сотекс“, Россия) в форме капсул и раствора для приема внутрь у детей в возрасте 6–17 лет с когнитивными нарушениями легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде ЧМТ или геморрагического инсульта.

Материал и методы

В 11 российских исследовательских центрах в 2019–2021 гг. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в возрасте 6–17 лет в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта.

В исследовании участвовали 222 ребенка обоего пола. Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации. Все пациенты и/или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Демографические и другие исходные характеристики пациентов (возраст, пол, длительность заболевания, предшествующие и сопутствующие заболевания, предшествующая и сопутствующая терапия) сравнивались между группами для демонстрации сопоставимости групп на исходном уровне.

Было рандомизировано 222 пациента. Все пациенты были стратифицированы по возрасту (6–10 лет, 11–15 лет, 16–17 лет) по 74 пациента в страте. Внутри каждой страты проводилась рандомизация в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата Церетон и плацебо (по 37 пациентов в группе). ИТТ-популяция включала 222 пациента, РР-популяция – 218 пациентов (четыре пациента прекратили участие в исследовании по желанию родителей).

Пациенты в возрасте 6–10 лет ($n = 37$) принимали препарат в виде раствора по 200 мг один раз в сутки до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет ($n = 37$) – по одной капсуле (400 мг) утром и днем после еды в течение 60 дней, пациенты в возрасте 16–17 лет ($n = 37$) – по две капсулы (800 мг) утром и одной капсуле (400 мг) днем после еды (таблица). Курс лечения составил 60 дней.

На протяжении исследования пациенты могли использовать другие не запрещенные протоколом лекарственные средства, помимо исследуемых, для лечения сопутствующей патологии, которые они принимали до включения в исследование или были назначены врачом-исследователем в ходе исследования. Среди участников исследования были пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как миопия ($n = 4$), хронический гастрит ($n = 2$), хронический тонзиллит ($n = 9$).



Распределение пациентов по группам и дозирование препарата

Препарат, форма	Страта 1 (6–10 лет)	Страта 2 (11–15 лет)	Страта 3 (16–17 лет)
<i>Церетон</i>			
Капсулы	Нет	Группа N: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)	Группа С: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)
Капсулы	Нет	Группа N: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)	Группа С: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)
Раствор	Группа А: по 200 мг 1 раз в сутки до приема пищи, запивая водой, в течение 60 дней (n = 37)	Нет	Нет
<i>Плацебо</i>			
Капсулы	Нет	Группа Х: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)	Группа D: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)
Капсулы	Нет	Группа Х: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)	Группа D: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37)
Раствор	Группа В: по 200 мг 1 раз в сутки до приема пищи, запивая водой, в течение 60 дней (n = 37)	Нет	Нет

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанной формы информированного согласия информационного листка пациента (для родителя/усыновителя и пациента);
- возраст дети обоего пола – 6–17 лет включительно;
- индекс массы тела (ИМТ) в диапазоне, соответствующем возрасту и полу ребенка;
- ранний восстановительный период ЧМТ или геморрагического инсульта (период с 22-го дня до шести месяцев от события);
- постгеморрагические или посттравматические когнитивные нарушения легкой и средней степени тяжести;
- показатель IQ 70–109 баллов на основании теста Векслера, соответствующего возрасту пациента (для детей 6–15 лет – WISC и для детей 16–17 лет – WAIS);
- результаты МРТ, КТ головного мозга, подтверждавшие анамнестические сведения об особенностях этиологии и патогенеза когнитивных нарушений;
- для пациентов 14–17 лет включительно согласие на использование барьерных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение трех недель после его окончания.

Критерии исключения:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- непереносимость или дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, врожденная галактоземия;

- тяжелые когнитивные нарушения (умственная отсталость, олигофрения и деменция) в анамнезе;
- данные о предыдущей тяжелой ЧМТ, тяжелых последствиях травм и заболеваний нервной системы, нейрохирургической патологии, тяжелых психиатрических заболеваниях в анамнезе;
- когнитивные нарушения, зафиксированные до текущей ЧМТ/геморрагического инсульта;
- врожденные пороки развития головного мозга (шизэнцефалия, лизэнцефалия, пахигирия, фокальная корковая дисплазия и т.д.);
- генетические заболевания и хромосомные аномалии;
- перинатальная патология центральной нервной системы;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.

Пациенты обследовались до лечения, на 10–11-й день лечения, а также после одно- и двухмесячного курса терапии (рис. 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Tibco STATISTICA v.13.

Критерии оценки эффективности. Первичный критерий оценки эффективности терапии был основан на результатах теста Векслера:

- WISC (для детей 6–15 лет);
- WAIS (для детей 16–17 лет).

Первичной конечной точкой служила оценка величины эффекта, рассчитанная по тесту Векслера к визиту 4 (60-й день терапии). За величину эффекта принималось значение d по Коэну, рассчитанное

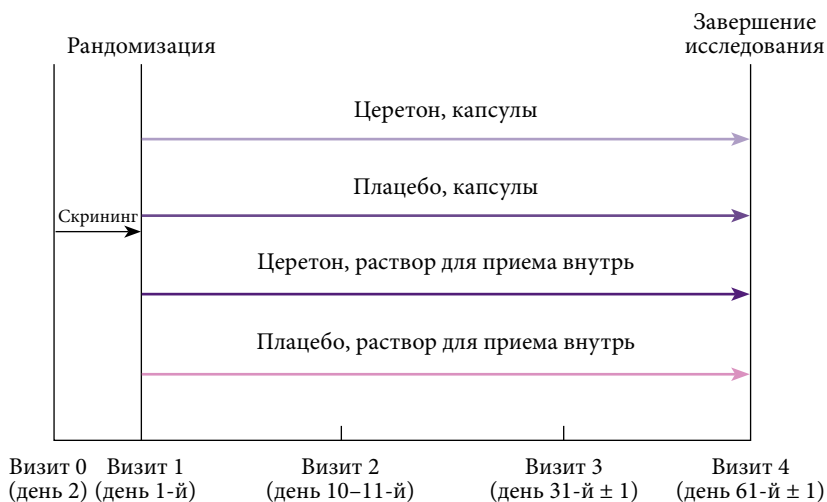
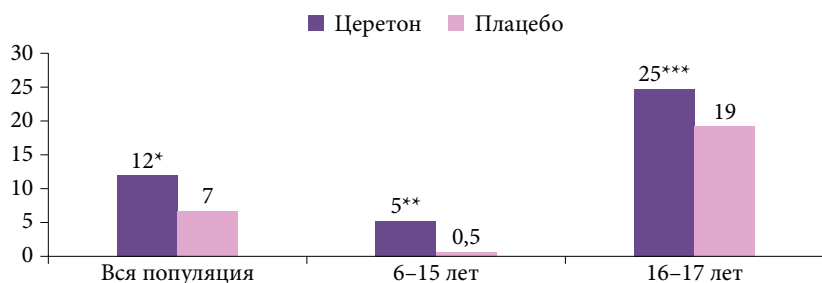
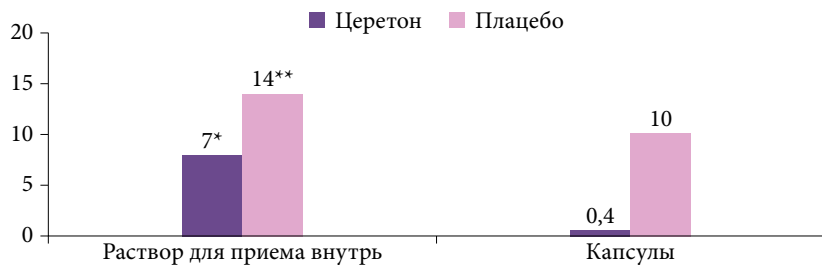


Рис. 1. Дизайн исследования



* $p = 0,0006$.
 ** $p < 0,00001$.
 *** $p = 0,000095$.

Рис. 2. Оценка величины эффекта в различных возрастных группах, рассчитанная по тесту Векслера к 60-му дню терапии



* $p < 0,0001$.
 ** $p = 0,0308$.

Рис. 3. Оценка величины эффекта, рассчитанная по тесту Векслера к 60-му дню терапии по лекарственной форме

на основании данных визитов 0 и 4 в каждой группе. В соответствии с протоколом исследования, доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом Церетон являлось установление статистически значимого различия между группами Церетона и плацебо по среднему значению величины эффекта (по возрастным подгруппам). За величину эффекта принималось значение d по Коэну, рассчитанное на основании данных до и после лечения в каждой группе.

Вторичные конечные точки:

- оценка показателя IQ по тесту Векслера к визиту 4 (130 баллов и выше – очень высокий IQ, 120–129 баллов – высокий, 110–119 баллов – хорошая норма, 90–109 баллов – средний IQ, 80–89 баллов – плохая норма, 70–79 баллов – пограничная зона, 69 баллов и ниже – умственный дефект);
- оценка сумм вербальных и невербальных показателей (шкальные оценки) по тесту Векслера к визиту 4;
- динамика показателей нейропсихологического тестирования на запоминание десяти слов;
- динамика оценки врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале (1 – отсутствие клинических симптомов, 2 – регресс основных клинических симптомов, 3 – уменьшение выраженности клинических симптомов, 4 – отсутствие положительной динамики клинических симптомов, 5 – усиление клинической симптоматики);
- динамика показателей клинического состояния по шкале CGI-C (0 – не оценивалось, 1 – состояние пациента значительно улучшилось, 2 – состояние пациента заметно улучшилось, 3 – состояние пациента улучшилось минимально, 4 – состояние пациента осталось без изменений, 5 – состояние пациента минимально ухудшилось, 6 – состояние пациента заметно ухудшилось, 7 – состояние пациента значительно ухудшилось).

Критерии оценки безопасности:

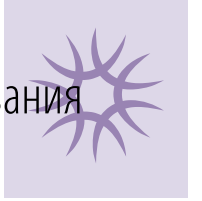
- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/плацебо;
- частота серьезных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/плацебо;
- количество пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ;
- количество пациентов, прервавших лечение из-за развития НЯ;
- количество пациентов с хорошей, удовлетворительной, неудовлетворительной переносимостью исследуемого препарата/плацебо.

Переносимость оценивали на основании частоты НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/плацебо:

- хорошая – отсутствие НЯ;
- удовлетворительная – наличие НЯ, не потребовавших медикаментозной коррекции состояния;
- неудовлетворительная – наличие НЯ, потребовавших медикаментозного лечения.

Результаты

Анализ эффективности по первичной конечной точке Анализ эффективности по первичной конечной точке (PP-population) продемонстрировал достоверное различие по величине эффекта (d по Коэну) между группами препарата Церетон и плацебо в возрастных подгруппах (рис. 2). Показано также достоверное различие по величине эффекта (d по Коэну) между группами препарата Церетон и плацебо в подгруппах по лекарственной форме (рис. 3).



Оценка общего показателя IQ по тесту Векслера

Оценка общего показателя IQ по тесту Векслера выявила статистически значимые различия между группами Церетона и плацебо по итогам терапии как для всей популяции (рис. 4), так и по возрастным стратам (лекарственным формам) (рис. 5).

При анализе данных для всей популяции пациентов в результате применения препарата Церетон установлено достоверное повышение среднего вербального показателя IQ с 82 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 79 до 87 баллов ($p = 0,00002$), общего показателя IQ – с 79 до 86 баллов. При сравнительном анализе баллов вербального, невербального и общего показателя IQ зарегистрированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,000001$, $p = 0,00002$, $p < 0,00001$ соответственно). Анализ данных пациентов, принимавших исследуемый препарат/плацебо в форме раствора, продемонстрировал повышение среднего значения вербального показателя IQ с 84 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 81 до 86 баллов, общего показателя IQ – с 80 до 86 баллов. В ходе сравнительного анализа баллов вербального, невербального и общего показателя IQ выявлены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,0016$, $p = 0,0003$, $p = 0,0001$ соответственно).

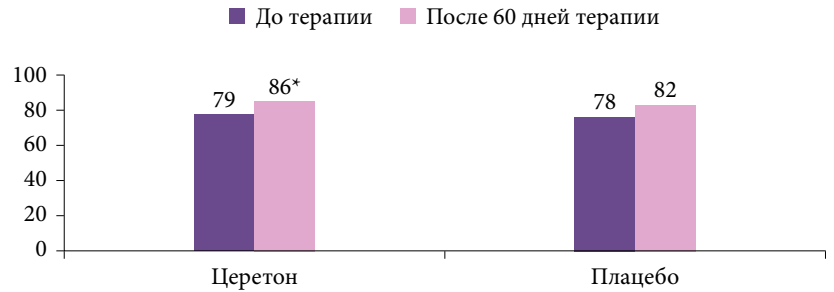
Результаты анализа данных пациентов, принимавших исследуемый препарат/плацебо в форме капсул, свидетельствуют о повышении среднего значения вербального показателя IQ с 81 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 79 до 88 баллов, общего показателя IQ – с 78 до 87 баллов. При сравнительном анализе баллов вербального, невербального и общего показателя IQ зафиксированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо ($p = 0,00001$, $p = 0,0043$, $p = 0,00005$ соответственно).

Оценка общего балла вербальных и невербальных показателей по тесту Векслера

При оценке общего балла вербальных и невербальных показателей теста Векслера получены статистически значимые различия показателей в группах препарата Церетон и плацебо по итогам терапии как для всей обследуемой популяции (рис. 6), так и для отдельных возрастных групп (рис. 7).

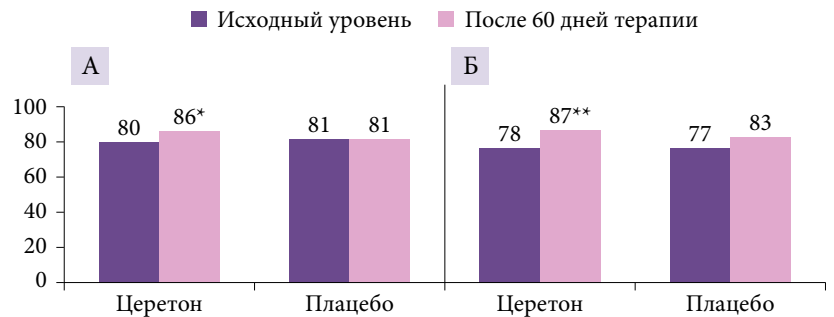
При анализе данных всей популяции отмечалось повышение среднего значения суммы вербальных оценок по тесту Векслера в группе препарата Церетон с 35 до 41 балла, суммы невербальных оценок – с 34 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 70 до 82 баллов. В результате сравнительного анализа сумм вербальных, невербальных оценок и общей суммы оценок по тесту Векслера получены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p < 0,0001$, $p = 0,000002$, $p < 0,0001$ соответственно).

Анализ результатов данных возрастной подгруппы пациентов 6–10 лет продемонстрировал повышение средней суммы вербальных оценок теста Векслера в группе препарата Церетон с 37 до 40 баллов, суммы



* $p < 0,00001$.

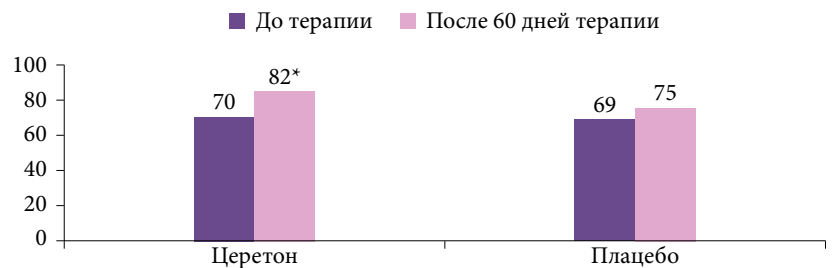
Рис. 4. Динамика общего показателя IQ по тесту Векслера до и после лечения (для всей популяции)



* $p = 0,000019$.

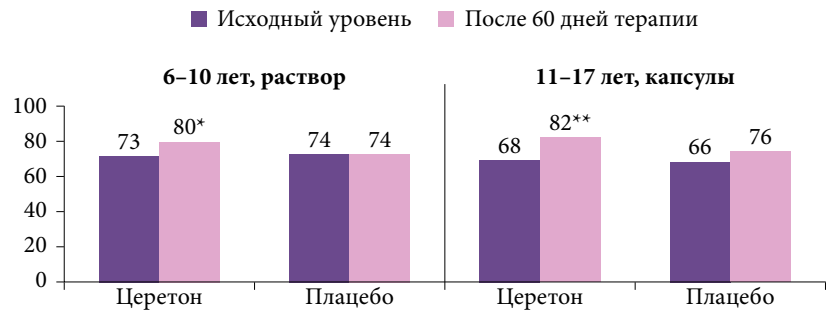
** $p < 0,00005$.

Рис. 5. Динамика общего показателя IQ по тесту Векслера до и после лечения по возрастным стратам (лекарственным формам)



* Различия между группами к 60-му дню терапии ($p < 0,00001$).

Рис. 6. Динамика общей суммы оценок вербальных и невербальных показателей теста Векслера (для всей популяции)



* $p = 0,000019$.

** $p = 0,00001$.

Рис. 7. Оценка общего балла вербальных и невербальных показателей теста Векслера (данные по возрастным стратам)

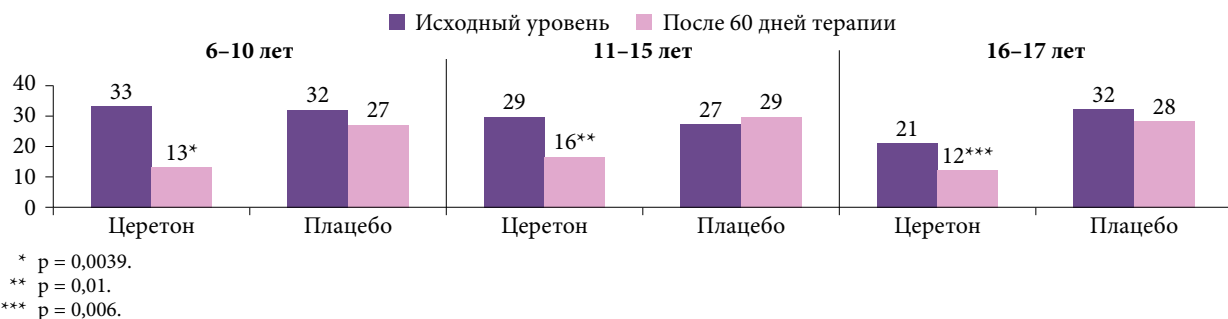


Рис. 8. Динамика показателей нейропсихологического тестирования на запоминание десяти слов до и после применения препарата Церетон

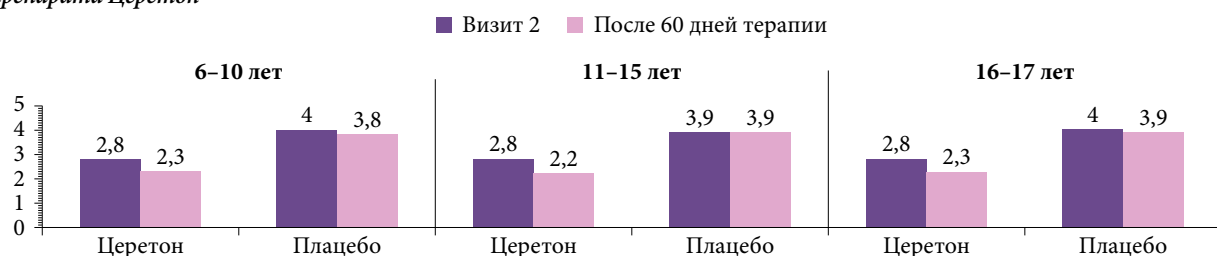


Рис. 9. Динамика оценки врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале до и после лечения

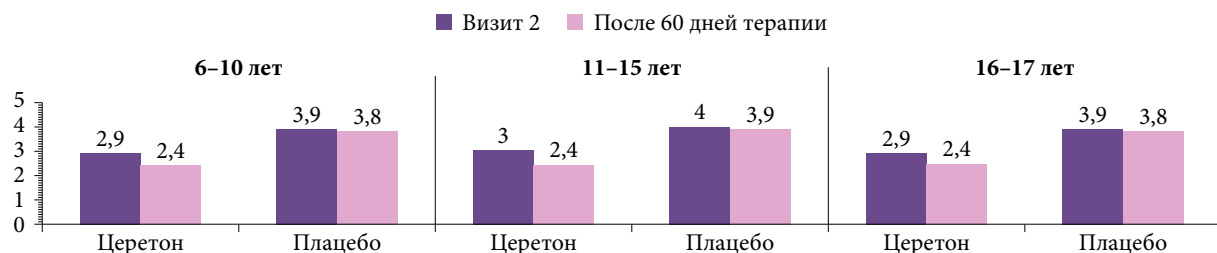


Рис. 10. Динамика показателей клинического состояния по шкале CGI-C до и после лечения

невербальных оценок – с 36 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 73 до 80 баллов. При сравнительном анализе сумм вербальных, невербальных оценок и общей суммы оценок теста Векслера установлены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,0018$, $p = 0,0004$, $p = 0,0001$ соответственно). Анализ результатов данных возрастной подгруппы 11–17 лет показал увеличение средней суммы вербальных оценок теста Векслера с 34 до 42 баллов, суммы невербальных оценок – с 34 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 68 до 82 баллов. В ходе сравнительного анализа сумм вербальных, невербальных оценок и общей суммы оценок по тесту Векслера зафиксированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,00001$, $p = 0,0008$, $p = 0,00001$ соответственно).

Нейропсихологическое тестирование на запоминание десяти слов

Статистический анализ динамики показателей нейропсихологического теста на запоминание десяти слов обнаружил значимые различия между показателями до и после лечения в группе терапии Церетоном, а также между группами Церетона и плацебо по итогам лечения

во всех возрастных стратах (рис. 8), что свидетельствовало об улучшении памяти после применения Церетона.

Оценка врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале и динамики показателей клинического состояния по шкале CGI-C. При оценке врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале установлены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) между группами Церетона и плацебо по всем возрастным стратам на визитах 2–4, что свидетельствовало о положительной клинической динамике уже с 11-го дня терапии Церетоном (рис. 9). При анализе динамики показателей клинического состояния по шкале CGI-C получены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) между группами Церетона и плацебо на визитах 2–4 по всем возрастным стратам, что подтверждает отчетливую положительную клиническую динамику уже с 11-го дня лечения Церетоном (рис. 10).

Безопасность и переносимость препарата Церетон у детей 6–17 лет. В ходе исследования всего у 6 (2,7%) пациентов из 222 зарегистрированы НЯ легкой степени.

Причинно-следственную связь с терапией исследуемым препаратом/плацебо врачи-исследователи оценили как не связанную у 4 (в 66,67%) пациентов с вирусной инфекцией, диареей и как сомнительную у 2 (33,33%) пациентов с го-



ловной болью. Анализ частоты исходов НЯ показал выздоровление/прекращение НЯ в 100% случаев. При сравнительном анализе НЯ по тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не выявлено межгрупповых различий. Не зарегистрировано случаев серьезных НЯ, в том числе летальных исходов и других значимых НЯ.

Заключение

Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали высокую эффективность при лечении когнитивных нарушений и клинико-неврологических проявлений в восстановительном

периоде ЧМТ и геморрагического инсульта у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет. Доказана превосходящая результативность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями ЧМТ и геморрагического инсульта. В группе пациентов, принимавших Церетон, не зарегистрировано нежелательных явлений. Установлен сопоставимый характер профилей безопасности препарата Церетон и плацебо. Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. *

Литература

1. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2021.
2. Немкова С.А. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (6): 20–29.
3. Немкова С.А. Современные подходы в комплексной нейрореабилитации последствий черепно-мозговой травмы. Лечащий врач. 2016; 6.
4. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Маслова О.И. и др. Современные принципы комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 52–59.
5. Немкова С.А. Реабилитация с использованием космических технологий детей с последствиями черепно-мозговой травмы. М.: Медпрактика-М, 2003.
6. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Щедркина И.О. и др. Современные методы в комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта, детским церебральным параличом и черепно-мозговой травмой. Фарматека. 2015; 11.
7. Орел В.В. Медико-социальные аспекты последствий черепно-мозговой травмы у детей. Медицина и организация здравоохранения. 2020; 5 (2): 11–18.
8. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. и др. Клинические проявления и диагностика последствий черепно-мозговой травмы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (1): 89–93.
9. Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А., Банин А.В. Черепно-мозговая травма у детей. Клиническое руководство. М.: Антидор, 2001.
10. Детская неврология. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Гузевой. М.: ИМК, 2015.
11. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. М., 2023.
12. Старчина Ю.А. Применение препарата Церетон в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 81–84.
13. Шишкова В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления. Нервные болезни. 2020; 2: 75–77.
14. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (Церетона) у больных с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 7: 87–89.
15. Гаврилова С.И., Алесенко А.В., Колыхалов И.В. и др. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. Психиатрия. 2017; 73: 5–15.
16. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. РМЖ. 2009; 17 (5): 384–386.
17. Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н. и др. Изучение эффективности препарата церетон в лечении больных пожилого возраста. РМЖ. 2009; 17 (23): 1522–1524.
18. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (3–2): 10–14.
19. Маслова Н.Н., Пысына А.М. Рассеянный склероз: состояние проблемы. Медицинские вести регионов. 2009; 1: 23–27.
20. Сабиров Д.М., Красненкова М.Б. Нейромедиаторная терапия у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, сопровождающейся поражением стволовых структур мозга. Журнал теоретической и клинической медицины. 2016; 4: 77–80.
21. Куцемелов И.Б., Беркут О.А., Хошафян Д.В. Применение холина альфосцерата в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму легкой, средней и тяжелой степени. Медицинский совет. 2016; 5: 42–46.
22. Воропай Н.Г., Доронина О.Б., Доронин Б.М. Опыт применения холина альфосцерата при сотрясении головного мозга. РМЖ. 2011; 11: 4–6.
23. Zafonte R., Friedewald W., Lee S., et al. The Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) trial: design and methods. J. Neurotrauma. 2009; 2 (12): 2207–2216.
24. Schmidt R., Grady M. Loss of forebrain cholinergic neurons following fluid-percussion injury: implications for cognitive impairment in closed head injury. J. Neurosurg. 1995; 83: 496–502.



25. Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ахлебинина М.И. и др. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании исхода тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Детская хирургия*. 2019; 23 (6): 321–328.
26. Conner J., Chiba A., Tuszynski M. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury. *Neuron*. 2005; 2: 173–179.
27. Немкова С.А. Современные возможности комплексной диагностики и коррекции последствий черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (10): 94–102.
28. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 54–61.
29. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Когнитивные нарушения у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10 (3): 48–57.
30. Zavadenko N., Nesterovskiy Y., Kholin A., Vorobyeva I. Neurobehavioral, cognitive, and paroxysmal disorders in the long-term period of pediatric traumatic brain injury. In: *Advancement and New Understanding in Brain Injury*. IntechOpen; 2021, Chapter 11.
31. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холин А.А., Воробьева И.С. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (1): 110–117.
32. Шарова Е.А., Валиуллина С.А. Черепно-мозговая травма у детей в городе Москве. *Здоровье мегаполиса*. 2021; 2 (2): 35–45.
33. Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ташбекова Д.Б. Эффективность амбулаторного комплексного лечения подростков с затруднениями обучения и школьной адаптации с применением препарата Церетон. *РМЖ*. 2015; 16: 938–941.
34. Нурматова Ш.О., Шерова З.Н., Турабекова Ш.Х. Включение препарата Церетон в комплексную терапию пациентов с детским церебральным параличом. *Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации*. Ростов-на-Дону, 2021; 288–291.
35. Полушина Н.В. Применение препарата Церетон в лечении заболеваний нервной системы у детей и подростков. *РМЖ*. 2009; 17 (11): 770–773.
36. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015; 3: 109–113.

The Results of a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy, Safety and Tolerability of the Drug Cereton in the Treatment of Cognitive Impairment in Children in the Recovery Period of Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Stroke

D.D. Gainetdinova, PhD, Prof.¹, O.V. Agranovich, PhD, Prof.², S.A. Nemkova, PhD, Prof.³, N.N. Maslova⁴, O.V. Khaletskaya⁵, O.V. Kurushina, PhD, Prof.⁶, N.M. Khasanova, PhD⁷, E.Sh. Sagutdinova⁸, N.B. Balcerovich⁹, S.V. Teplykh¹⁰, O.A. Perminova¹¹

¹ Kazan State Medical University

² Stavropol State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Smolensk State Medical University

⁵ Volga State Medical University

⁶ Volgograd State Medical University

⁷ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital

⁸ Multidisciplinary clinical medical center 'Bonum', Yekaterinburg

⁹ Children's City Polyclinic № 45 Nevsky District, St. Petersburg

¹⁰ Professorial Clinic LLC, Perm

¹¹ City Children's Clinical Polyclinic № 5, Perm

Contact person: Svetlana A. Nemkova, nemkova-sa@yandex.ru

The aim is to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the drug Cereton in the form of capsules and oral solution in children aged 6–17 years with mild and moderate cognitive impairment in the recovery period of traumatic brain injury (TBI) or hemorrhagic stroke.

Material and methods. 222 patients were randomized. All of them were stratified by age (6–10 years old, 11–15 years old, 16–17 years old) for 74 patients in the stratum. Within each stratum, randomization was carried out in a 1:1 ratio into the group of the studied drug Cereton and placebo (37 patients per group). Patients aged 6–10 years took the drug in the form of a 200 mg solution once a day before meals, washed down with water, patients aged 11–15 years – one capsule (400 mg) in the morning and afternoon after meals for 60 days, and patients aged 16–17 years – two capsules (800 mg) in the morning and one capsule (400 mg) in the afternoon after meals.

Results. Cereton has been shown to be more effective than placebo in improving cognitive functions (memory and intelligence), as well as the clinical condition in general in children with the consequences of TBI and hemorrhagic stroke. At the same time, no adverse events were registered in the group of patients receiving Cereton, which indicates the high safety of the drug.

Conclusion. The drug Cereton is highly effective in patients aged 6–17 years with cognitive impairment, as well as in the treatment of clinical and neurological manifestations in the recovery period of TBI and hemorrhagic stroke.

Keywords: cognitive impairment, traumatic brain injury, hemorrhagic stroke, children, Cereton

Церетон®

холина альфосцерат

ЛИДЕР НАЗНАЧЕНИЙ ВРАЧЕЙ
СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ
ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА*1

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ **ON**



**НОВЫЕ УНИКАЛЬНЫЕ² ФОРМЫ -
УДОБНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ
КУРСОВ ТЕРАПИИ**



- Единственный препарат холина альфосцерата, разрешенный к применению у детей: Церетон® раствор для приема внутрь с 6 лет, Церетон® капсулы с 11 лет²⁻⁴
- Полимодальный механизм действия для улучшения когнитивных функций³⁻⁵
- Три лекарственных формы (капсулы, раствор для инъекций, раствор для приема внутрь) для индивидуального подхода к пациенту²



1. По результатам исследования Prindex™ «Мониторинг назначений врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» в 1 квартале 2023 года в крупнейших городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Красноярск, Краснодар, Саратов, Иркутск) с участием 4 190 врачей амбулаторно-поликлинической практики 16 специальностей (терапевты, в том числе врачи общей практики, кардиологи, гастроэнтерологи, дерматологи, неврологи, урологи, гинекологи, пульмонологи, аллергологи, эндокринологи, психиатры, педиатры, оториноларингологи, офтальмологи, ревматологи, хирурги), принявших 392 250 пациентов и выполнивших 850 355 назначений за 7 рабочих дней на препарат Церетон® приходится 71,9% назначений. Ист.: <https://www.sotex.ru/news/company/detail.php?ID=5024>. * По диагнозу цереброваскулярная болезнь. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приема внутрь ЛП-004829 от 24.06.2018. 4. Листок вкладыш - информация для пациентов Церетон® капсулы ЛП-№(002526)-(PГ-RU) от 13.06.2023. 5. Листок вкладыш - информация для пациентов Церетон® раствор для в/в и в/м инъекций ЛП-№(000946)-(PГ-RU) от 14.02.2023.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
ЗАО «ФармФирма «Сотекс», г. Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7
тел. +7 (495) 231-15-12; факс +7 495 231-1509; www.sotex.ru





¹ Бухарский
государственный
медицинский
университет

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Институт
иммунологии
и геномики человека
Академии наук
Республики Узбекистан

Генетические факторы в развитии диабетической полиневропатии при сахарном диабете 1-го типа

Ш.Б. Ахророва¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.², М.Р. Рузибакиева, д.м.н.³,
Э.Н. Ахмадеева, д.м.н., проф.², М.М. Мухсинов¹

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila_ufa@mail.ru

Для цитирования: Ахророва Ш.Б., Ахмадеева Л.Р., Рузибакиева М.Р. и др. Генетические факторы в развитии диабетической полиневропатии при сахарном диабете 1-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-16-20

Генетические ассоциации при сахарном диабете (СД) и его осложнениях, включая диабетическую полиневропатию (ДПН), – актуальная и обсуждаемая в мире тема в связи с перспективами использования ДНК-анализа для персонализации программ помощи пациентам. Гены супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и интерлейкина 10 (IL-10) представляют интерес как потенциальные гены-кандидаты для изучения клиничко-генетических сопоставлений при различных заболеваниях, в том числе ДПН.

Цель – оценить ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа в узбекской популяции.

Материал и методы. Генетические тесты проведены у 74 пациентов, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом диспансере Бухарской области. Проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа и практически здоровых лиц в узбекской популяции.

Результаты. Среди изученных полиморфных маркеров в данной выборке генотип Val/Val SOD2 Ala16Val (rs4880) может служить маркером предрасположенности к развитию ДПН, поскольку именно он был значимым при сравнении показателей больных ДПН и здоровых лиц.

Заключение. В связи с выявлением ассоциаций между вариантами гена SOD2 Ala16Val (rs4880) и ДПН необходимо дальнейшее комплексное изучение генов, кодирующих супероксиддисмутазу, для разработки новых направлений в диагностике, профилактике и персонализации лечения данного заболевания.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет 1-го типа, ДНК-анализ, супероксиддисмутаз

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Поражение нервной системы при сахарном диабете (СД) 1-го типа сопровождается симптоматикой, значительно снижающей качество жизни многих пациентов [1–3]. ДПН при СД 1-го типа лишь условно считается его осложнением, поскольку функциональные нарушения периферической нервной системы наблюдаются уже в дебюте заболевания, что связано с высокой чувствительностью нервных клеток к повышенной концентрации глюкозы [4–6].

Генетическая предрасположенность к развитию ДПН при СД 1-го типа обусловлена наследованием определенных аллелей обычных здоровых генов. Иногда аллели, определяющие предрасположенность к развитию ДПН при СД 1-го типа и связанные с заболеванием, называют этиологическими мутациями/вариантами. Этиологические варианты широко распространены в популяции, но каждый из них сам по себе не приводит к развитию заболевания. Только наличие определенной комбинации этиологических вариантов в целом ряде генов, определяющих предрасположенность к заболеванию и его осложнений,



может приводить к физиологическим нарушениям, а следовательно, развитию ДПН при СД 1-го типа [6–8]. В связи с этим особое внимание уделяется изучению генетической предрасположенности к развитию осложнений СД 1-го типа с использованием полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, то есть генов, чьи белковые продукты могут потенциально вовлекаться в патогенез какого-либо заболевания. Для каждой многофакторной и полигенной патологии круг генов-кандидатов строго очерчен [8–11].

Исследование генов-кандидатов позволяет определить, существуют ли для данной патологии в конкретной популяции предрасполагающие или предохраняющие генетические факторы (маркеры) и можно ли с помощью этих маркеров предсказать развитие болезни и ее осложнений задолго до появления симптомов, то есть прогнозировать течение заболевания. Исследования маркеров, в частности биохимических, проводятся при различных заболеваниях нервной системы в разных странах, в том числе в Узбекистане и России [12].

Ген SOD2 кодирует антиоксидантный фермент, который играет важную роль в защите клеток от повреждений, вызванных свободными радикалами. В то же время ген IL-10 кодирует цитокин, регулирующий иммунную систему и воспаление.

Проведение сравнительного анализа распределения частоты встречаемости генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) среди пациентов с ДПН на фоне СД 1-го типа и практически здоровых людей может помочь понять, как генетические варианты этих генов связаны с риском развития ДПН у пациентов с СД 1-го типа.

Цель – изучить ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа.

Материал и методы

Проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у пациентов основной (ДПН на фоне СД 1-го типа) и контрольной групп (практически здоровые лица). Исследована ассоциация полиморфных маркеров данных генов с развитием ДПН при СД 1-го типа в узбекской популяции (Бухара). Генетические анализы выполнены у 74 пациентов, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом диспансере Бухарской области. Для анализа распределения частоты встречаемости генотипов и аллелей генов определяли размер выборок пациентов основной и контрольной групп. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь из локтевой вены объемом 3–5 мл (для забора крови использовали вакуотайнеры Beckton-Dickinson) с антикоагулянтом/консервантом 15%-ным трикалиевым EDTA (ethanedianin-tetraacetic acid). Геномную ДНК получали двухэтапным методом лизиса клеток крови. Выполнены генотипирование для определения генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880)

и IL-1082 G/A (rs1800896) методом ПЦР и последующее секвенирование. Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах изучали с помощью логистического регрессионного анализа и проверки на соответствие равновесию Харди – Вайнберга на основании точного теста Фишера. Учитывали соответствие пациентов исследуемых групп по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Выполнен сравнительный анализ аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880) у пациентов основной (ДПН и СД 1-го типа) и контрольной групп (табл. 2). При оценке аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880) у больных основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона $\geq 9,933$). Эти данные свидетельствуют об отчетливой ассоциации между наличием данных аллельных вариантов и развитием ДПН в исследуемой выборке (рис. 1).

В контрольной группе относительный риск наличия аллеля Val был ниже, чем в основной. Различия в показателе OR были статистически значимыми (отношение шансов 0,455; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,278–0,745). Это указывает на значительное различие в распределении аллелей между двумя группами (рис. 1).

Аллельное распределение гена SOD2 Ala16Val (rs4880) может рассматриваться как перспективное направление при комплексном изучении развития

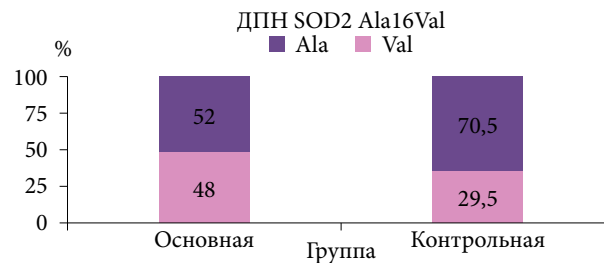


Рис. 1. Сравнительный анализ аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880)

Таблица 1. Сравнительный анализ аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880) и гена IL-1082 G/A (rs1800896) у пациентов основной (ДПН и СД 1-го типа) и контрольной групп

Показатель	Категории	Группа		p/χ ²
		основная (n = 74)	контрольная (n = 66)	
SOD2Ala16Val (rs4880)	Ala	77 (52,0%)	93 (70,5%)	0,002*/9,933
	Val	71 (48,0%)	39 (29,5%)	
IL-1082 G/A (rs1800896)	G	85 (57,4)	85 (64,4)	0,234/1,418
	A	63 (42,6)	47 (35,6)	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).