

Лейдена, несмотря на отсутствие клинически выраженной инсулинорезистентности, были выявлены сходные с СПЛД метаболические нарушения.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, СПЛД и дистрофия Лейдена характеризуются дисбалансом окисления липидов и окислительного метаболизма глюкозы. Данное

наблюдение предполагает врожденный метаболический дефект в скелетных мышцах, обусловленный дисфункцией ламина А/С. Фенотип СПЛД, по всей видимости, определяется этим врожденным метаболическим дефектом в совокупности с липодистрофической «липидной нагрузкой», обусловленной снижением способности жировой ткани к запасанию жира.

**Ожирение без наличия выявленных составляющих метаболического синдрома ассоциировано с провоспалительным и прокоагулянтным состоянием у детей с ожирением, даже до начала пубертата**

Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children

Mauras N., Delgiorno C., Kollman C., Bird K., Morgan M., Sweeten S., Balagopal P., Damaso L.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(3): 1060–8

Ожирение и сопутствующие ему метаболические нарушения, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия и патологии углеводного обмена, все чаще выявляются уже в детском возрасте, предрасполагая к ранней манифестации сердечно-сосудистых заболеваний. Целью настоящего исследования было выяснение наличия провоспалительных и протромбогенных сдвигов у детей с ожирением при отсутствии метаболических нарушений, характерных для метаболического синдрома (МС).

В исследование было включено 115 детей с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) >95 перцентили), с нормальными уровнями гликемии натощак, холестерина, триглицеридов и артериального давления и 88 детей без ожирения (ИМТ=10-75 перцентилей), не имеющих родственников первой степени, страдающих МС. Среди включенных в исследование было 106 мальчиков и 97 девочек. Возраст детей составлял от 7 до 18 лет, 99 находились в предпубертатном периоде и 104 – в пубертатном.

Было показано, что дети с ожирением имели в 10 раз более высокий уровень С-реактивного белка, а также более высокие концентрации фибриногена, интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена I типа в плазме крови (p<0,01 для всех показателей). Различия по данным параметрам оказались значимыми даже в группах детей предпубертатного периода.

Таким образом, было продемонстрировано, что ожирение в детском возрасте само по себе (и еще до пубертата) ассоциировано с провоспалительным и прокоагулянтным состоянием, даже до появления метаболических сдвигов, характерных для МС. Являются ли такие биомаркеры, как С-реактивный белок и фибриноген, полезными для оценки сердечно-сосудистого риска у детей, и обратимы ли выявленные нарушения под действием ранних терапевтических вмешательств, – эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

**Терапия лептином при липодистрофии**

Leptin therapy in lipodystrophy  
Savage D.B., O'Rahilly S.  
Diabetologia 2010; 53(1): 7–9

Липодистрофия является редким наследственным или приобретенным заболеванием, характеризующимся генерализованным или парциальным дефицитом жировой ткани. Метаболические характеристики липодистрофии во многом сходны с таковыми при ожирении и включают дислипидемию (гипертриглицеридемию и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), жировую болезнь печени, тяжелую инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (СД2) и, в некоторых случаях, артериальную гипертензию. Характерными осложнениями липодистрофии и ее метаболических последствий яв-

ляются панкреатит (как следствие выраженной дислипидемии), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, а также осложнения, свойственные СД при его плохой компенсации. Выраженность метаболических нарушений при липодистрофии, как правило, пропорциональна степени потери жировой ткани. В случае генерализованной липодистрофии потеря жировой ткани сопровождается практически полным отсутствием лептина, в отличие от парциальной липодистрофии, при которой отмечается лишь относительный его дефицит.

Наиболее очевидным способом лечения липодистрофии является возмещение потерь жировой ткани.

К сожалению, в отличие от таких органов, как почки или печень, трансплантация которых выполнима и эффективна, жировая ткань состоит из множества изолированных депозитов, ни один из которых не зависит от готового замещающего кровоснабжения. Тем не менее в ряде экспериментальных исследований осуществлялись успешные попытки трансплантации жировых подушек или отдельных преадипоцитов мышам с генерализованной липодистрофией. При этом в трансплантатах отмечалось накопление триглицеридов, а улучшение метаболических показателей, по всей видимости, было обусловлено восстановлением эндогенной продукции лептина.

Альтернативным путем увеличения циркулирующего уровня лептина является его фармакологическое замещение. Впервые исследование по применению рекомбинантного человеческого лептина у 9 пациентов с липодистрофией было проведено Ogal E.A. с соавт. в 2002 г. Подкожное введение лептина дважды в день приводило к значительному улучшению липидного спектра, жировой болезни печени и гликемического контроля. В последующем была показана эффективность применения рекомбинантного лептина при парциальной липодистрофии, в том числе ассоциированной с антиретровирусной терапией при ВИЧ-инфекции.

В исследовании Chong A.Y. с соавт. продемонстрирована длительная эффективность заместительной терапии лептином у 48 пациентов с липодистрофией в течение 8-летнего периода. Авторы провели открытое проспективное исследование среди пациентов с приобретенной и наследственной (обусловленной мутациями генов *AGPAT2*, *BSCL2* (сейпин), *LMNA* и *PPARG*) липодистрофией. В подтверждение результатов предшествующих исследований в целом отмечалось значимое снижение уровня триглицеридов (на 59%) и гликозилированного гемоглобина (в среднем с 8,4 до 6,9%). Выраженность положительных изменений была большей в группе с генерализованной липодистрофией по сравнению с пациентами с парциальной формой заболевания и в целом была обратно пропорциональна исходному уровню лептина. При этом эффективность терапии была постоянной в течение всего периода лечения.

В целом заместительная терапия лептином характеризовалась очень хорошей переносимостью и редкими побочными эффектами. В двух случаях (у пациентов с генерализованной липодистрофией, ассоциированной с мезангиокапиллярным гломерулонефритом) назначение лептина было ассоциировано со значимым ухудшением функции почек. Окончательного заключения о причинно-следственной взаимосвязи терапии лептином с этим нежелательным явлением сделать нельзя, однако возможно, что назначение лептина способствовало обострению аутоиммунного гломерулонефрита, так как известно, что при наличии недостаточности лептина его замещение значительно изменяет Т-клеточный иммунный ответ, а приобретенная липодистрофия (которая, предположительно, имеет аутоиммунное происхождение) часто ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, у двух пациентов с генерализованной приобретенной липодистрофией на фоне терапии лептином отмечалось развитие Т-клеточной лимфомы, однако, учитывая имеющиеся данные об ассоциации приобретенной генерализованной липодистрофии с данным типом лимфомы, риск ее развития на фоне заместительной терапии лептином оценить невозможно.

В целом эффективность заместительной терапии лептином при генерализованных формах липодистрофии значительно превышает эффективность всех других видов лечения. В настоящее время доступность лептина на фармацевтических рынках крайне ограничена, однако в ближайшее время в США планируется его регистрация в качестве «лекарства-сироты» (*препараты для лечения редких заболеваний; производство таких лекарств невыгодно; законом США предусмотрено предоставление фармацевтическим компаниям, производящим такие лекарства, налоговых льгот и исключительного права на продажу разработанного препарата в течение нескольких лет.* — Примеч. переводчика). В случае парциальной липодистрофии терапия лептином приносит более скромные результаты, тем не менее добавление ее к другим видам проводимого лечения является целесообразным.

*Переводы М.А. Берковской*