

ISSN 2218-4660

N12  
апрель 2016



Балтийский Форум Современной Эндокринологии

**Пятый  
германо-российский семинар  
по эндокринологии и диабетологии**

Программа и сборник тезисов докладов

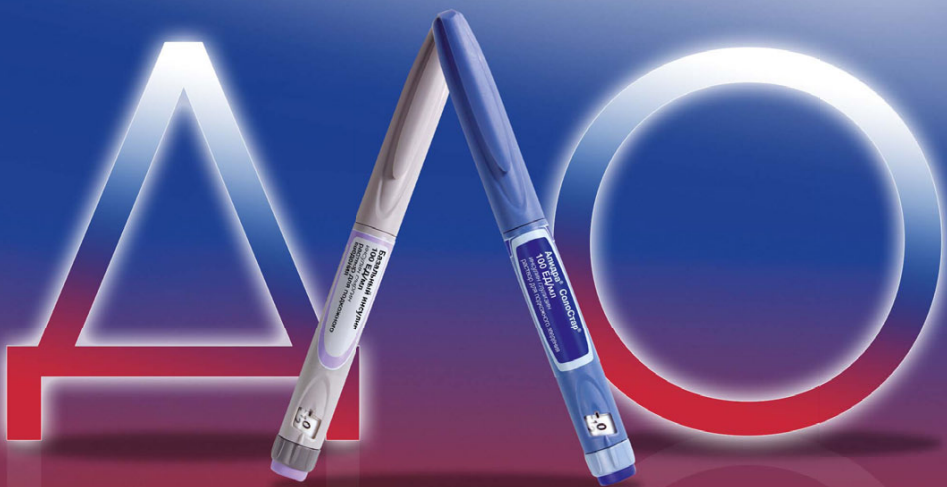
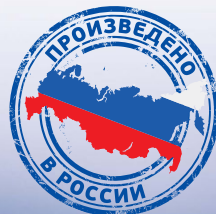
Санкт-Петербург  
Отель «Россия»  
Зал «Петровский»

**29-30 апреля  
2016 года**

[bjce.pro](http://bjce.pro)  
[koch-metschnikow-forum.de](http://koch-metschnikow-forum.de)

# ЕДИНСТВЕННЫЙ УЛЬТРАКОРОТКИЙ ИНСУЛИН, ИМЕЮЩИЙ ПОЛНЫЙ ЦИКЛ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

С 1 МАРТА 2015 ГОДА В



## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПИДРА® СОЛОСТАР®

**Регистрационный номер:** ПСР-007048/09 от 22.11.2013. **Торговое название препарата:** Апидра® СолоСТАР®. **Международное непатентованное название:** инсулин глутазин. **Лекарственная форма и состав:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 1 мл раствора содержит инсулин глутазин 100 МЕ (3,49 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСТАР®, 5 x 3 мл. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Показания к применению:** сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше шести лет. **Способ применения и дозы:** препарат Апидра® СолоСТАР® следует вводить незадолго (за 0–15 минут) до или вскоре после приема пищи. Апидра® СолоСТАР® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин средней продолжительности действия, или длительно действующий инсулин, или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® СолоСТАР® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами. Режим дозирования Апидра® СолоСТАР® подбирается индивидуально. Апидра® СолоСТАР® вводится или путем подкожной инъекции, или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы. Препарат Апидра® СолоСТАР® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апидра® СолоСТАР® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к инсулину глутазину или к какому-либо из компонентов препарата. Гипогликемия. **Особые указания:** перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни. **Беременность и кормление грудью:** отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глутазин у беременных женщин. Назначение препарата Апидра® СолоСТАР® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Побочное действие:** гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются проходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** отсутствуют специальные данные относительно передозировки инсулином глутазин. Однако при его передозировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится лицом, получившим соответствующие инструкции, или внутривенным введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 минут, необходимо также вводить декстрозу внутривенно. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. **Код АТХ:** A10AB06. **Срок годности:** 2 года.

## ПЕРЕД ВЫПИСКОЙ ВСЕГДА СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

1. Лицензия на осуществление деятельности по производству лекарственных средств (лекарственные формы упаковочного производства, жидкие лекарственные формы): № ФС-99-04-00832 от 21 мая 2010 г.  
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2762-р от 30 декабря 2014 г.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция),  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721–14–00. Факс: (495) 721–14–11, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)  
RU GLU.15.02.78

**SANOFI DIABETES**

**ФОРСИГА®**

### Значимое снижение $\text{HbA}_{1c}$

+ Снижение артериального давления<sup>1-4</sup>

+ Низкий риск гипогликемии<sup>1-4</sup>

1 таблетка в сутки, в любое время,  
независимо от приема пищи<sup>2</sup>

[illegible][illegible]AstraZeneca 



\* Хумалог можно вводить перед едой, во время или сразу после еды.  
Это позволяет пациенту выбрать, КОГДА, ЧТО И СКОЛЬКО съесть.

#### Краткая инструкция по применению

**Торговое название препарата:** Хумалог. **Международное непатентованное название (МНН):** Инсулин лизпро. **Показания к применению:** Сахарный диабет у взрослых и детей, требующий проведения инсулинотерапии для поддержания нормального уровня глюкозы в крови. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к инсулину лизпро или к любому вспомогательному веществу; Гипогликемия. **Способ применения и дозы:** Доза препарата Хумалог определяется врачом индивидуально в зависимости от концентрации глюкозы в крови. Режим введения инсулина индивидуальный. Препарат Хумалог можно вводить незадолго до приёма пищи. При необходимости препарат Хумалог можно вводить вскоре после приёма пищи. Температура вводимого препарата должна соответствовать комнатной. Препарат Хумалог следует вводить в виде подкожных инъекций или продленной подкожной инфузии с помощью инсулиновой помпы. При необходимости (кетоацидоз, острые заболевания, период между операциями или постоперационный период) препарат Хумалог также можно вводить и внутривенно. Пациент должен быть обучен правильной технике проведения инъекции. **Особые указания:** Перевод пациента на другой тип или другую торговую марку инсулина должен проводиться под строгим медицинским наблюдением. **Побочное действие:** Гипогликемия является наиболее частым нежелательным побочным эффектом при лечении инсулином пациентов с сахарным диабетом. Тяжёлая гипогликемия может привести к потере сознания (гипогликемическая кома) и, в исключительных случаях, к смерти. У пациентов могут наблюдаться местные аллергические реакции в виде покраснения, отёка или зуда в месте инъекции. Более редко возникают генерализованные аллергические реакции, при которых могут возникать зуд по всему телу, крапивница, ангионевротический отёк, лихорадка, одышка, снижение артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение. Тяжёлые случаи генерализованных аллергических реакций могут быть угрожающими для жизни. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. **Форма выпуска:** Раствор для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл. Картридж: По 3 мл препарата в картридже. Шприц-ручка КвикПен тм: По 3 мл препарата в картридже, встроенный в шприц-ручку КвикПен тм. **Условия хранения:** Хранить в холодильнике при температуре 2-8°C. Находящийся в употреблении препарат в картридже/шприц-ручке следует хранить при комнатной температуре не выше 30°C не более 28 дней. Предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания. Не допускать замораживания. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Хумалог®.

ООО «Лилли Фарма»  
123317 Москва, Пресненская наб., 10  
тел.: (495) 258-50-01, факс (495) 258-50-05

ENDO-PM-1130-2015-11-24

Lilly



## **Программа и тезисы докладов**

Final program and abstract book

# **Пятый Германо-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии**

V German-Russian seminar on endocrinology and diabetology

**Санкт-Петербург, Россия**

**29-30 апреля 2016 года**

Saint-Petersburg, Russia

April 29-30, 2016

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова

Ассоциация по изучению нейроиммунноэндокринологии

Форум им. Р.Коха и И.Мечникова

koch-metschnikow-forum.de

bjce.pro



*Nota Bene!*

**28 - 29 апреля**

**2017 года**

**Санкт-Петербург, Россия**

**Шестой Германо-Российский семинар  
по эндокринологии и диабетологии**

**Основные темы семинара:**

- ✓ Сахарный диабет 2 типа
- ✓ Осложнения сахарного диабета
- ✓ Эндокринная гинекология

**[www.bjce.pro](http://www.bjce.pro)**



**SAVE THE DATE**  
**For The Annual Meeting**

**April 28-29 2017**  
**Saint-Petersburg, Russia**

**VI German-Russian seminar**  
**on endocrinology and diabetology**

**The main topics of the seminar:**

- ✓ Diabetes mellitus type 2
- ✓ Diabetic complications
- ✓ Endocrine gynecology

**[www.bjce.pro](http://www.bjce.pro)**



## Общая информация

### General information

Организаторы семинара ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Форум им. Р.Коха и И.Мечникова, НКО «Ассоциация по изучению нейроиммунноэндокринологии»

The courses organizers: North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Koch-Mechnikov Forum, Nonprofit organization "Association for Neuroimmunoendocrinology Research"

## Язык конференции

### Language

Официальные языки конференции: английский и русский

Обеспечивается синхронный перевод докладов

Official languages: English and Russian

Simultaneous translation of presentations

## Условия участия

### Payment

Участие в семинаре бесплатное

Participation is free

## Место проведения

### Travel information

Отел Россия, Б/Ц Буржуа

Адрес: Россия, Санкт-Петербург, площадь Чернышевского дом 11, вход со стороны ул. Варшавской

От ст.м. Парк Победы: 7 минут пешком. От аэропорта Пулково: 15 минут на автомобиле

До центра города: около 30 минут на автомобиле или метро

Hotel Russia, business center Bourgeois.

Russia, Saint-Petersburg, Chernyshevsky Square Building 11, entrance from the Warsaw street

From the metro station «Park Pobedy»: 7 minutes by foot. From Pulkovo Airport: 15 minutes by car. The city center is around 30 minutes by car or subway.



## Научные направления семинара

Major topics of the seminar

### Диабетология

Сахарный диабет 2-го типа, инсулинотерапия сахарного диабета, пероральная сахароснижающая терапия, диабетическая ретинопатия и макулопатия

### Diabetology

Diabetes mellitus type 2, insulin therapy, oral antidiabetic agents, diabetic retinopathy, maculopathy

### Околощитовидные железы и остеопороз

Первичный и вторичный гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, первичный и вторичный остеопороз

### Parathyroid glands and Osteoporosis

Primary and secondary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, osteoporosis

### Эндокринная гинекология

Преждевременная овариальная недостаточность, синдром поликистозных яичников, аменорея, заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщин, опухоли яичников

### Endocrine gynecology

Premature ovarian failure, PCOS, amenorrhea, ovarian tumors

## Целевая аудитория

Target audience

Эндокринологи, диabetологи, терапевты, врачи общей практики

Endocrinologists, diabetologists, family practitioners

## Аккредитация

### Accreditation

Ассоциация по изучению нейроиммунэндокринологии получила аккредитацию «Пятого германо-российского семинара по эндокринологии и диабетологии» (Санкт-Петербург, 29-30 апреля 2016 г.) в качестве учебного мероприятия непрерывного образования Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением слушателям 12 зачетных единиц (кредитов).

Association for the neuroimmunoendocrinology research ([www.bjce.pro](http://www.bjce.pro)) submitted this program «V German-Russian Seminar on endocrinology and diabetology» (Saint-Petersburg, April 29-30, 2016) for accreditation by Council for CME of Russian Ministry of Health (12 credits).



## Научные организаторы

Scientific organizers

Проф. Г.-Ю. Кваббе, Берлин, Германия

**Prof. H.-J. Quabbe**, Berlin, Germany

Проф. Н.В. Ворохобина, Санкт-Петербург, Россия

**Prof. N.V. Vorokhobina**, Saint-Petersburg, Russia

## Научный и организационный секретариат

Scientific and organizing secretariat

К.м.н. Н.В. Иванов, Санкт-Петербург, Россия

**MD, PhD N.V. Ivanov**, Saint-Petersburg, Russia

К.м.н. С.Н. Фогт, Санкт-Петербург, Россия

**MD, PhD S.N. Fogt** Saint-Petersburg, Russia

К.м.н. Н.В. Худякова, Санкт-Петербург, Россия

**MD, PhD N.V. Hudyakova**, Saint-Petersburg, Russia

К.м.н. Е.А. Волкова, Санкт-Петербург, Россия

**MD, PhD E.A. Volkova**, Saint-Petersburg, Russia

## Контактная информация

Contact information

195257 Россия, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14  
Елизаветинская больница, отделение эндокринологии

195257 Russia Saint-Petersburg, Vavylovych str. 14  
Hospital of St. Elizabeth, Endocrinology department

[www.bjce.pro](http://www.bjce.pro)

[info@bjce.pro](mailto:info@bjce.pro)

fax: +7 812 555 08 70

tel.: +7 921 969 14 21



## Докладчики и председатели

### List of speakers and chairmen

**Agostini H.** prof., dr.

Ltd. OA & Leiter Sektion Retinologie

Klinik für Augenheilkunde

Universitätsklinikum Freiburg

Tel: 0761 270-40060

Email: [hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de](mailto:hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de)

**Ebert Regina** PD Dr. rer. nat.

Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung

Universität Würzburg

0931/803-1597

[r-ebert.klh@uni-wuerzburg.de](mailto:r-ebert.klh@uni-wuerzburg.de)

**Felsenberg Dieter** Prof. Dr.

Zentrum für Muskel und Knochenforschung

Charite-Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

Tel: (Handy) 0171-6472 444

Email: [dieter.felsenberg@charite.de](mailto:dieter.felsenberg@charite.de)

**Kasperk Christian** Prof Dr. Dr. med.

Leiter der Sektion Osteologie

Innere Medizin I und Klinische Chemie

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel: 06221 56-8605/56-8775 (Oberarztsekretariat)

Email: [christian.kasperk@med.uni-heidelberg.de](mailto:christian.kasperk@med.uni-heidelberg.de)

**Lange Clemens** PD,dr.

Universitäts-Augenklinik-Freiburg

Killianstr.5

79106 Freiburg

Email: [clemens.lange@uniklinik-freiburg.de](mailto:clemens.lange@uniklinik-freiburg.de)



**Landgraf Rüdiger** prof., dr.

Internist-Endokrinologe-Diabetologe

Bevollmächtigter des Vorstands

Deutsche Diabetes-Stiftung

Staffelseestrasse 6

D-81477 München

Tel: 0049-89-579 579 16

Fax: 0049-89-579 579 19

E-Mail: [ruediger.landgraf@gmx.de](mailto:ruediger.landgraf@gmx.de)

**Plöckinger Ursula** Prof. Dr.

Charite-Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow-Klinikum

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum

Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Tel: 450553124

Email: [ursula.ploeckinger@charite.de](mailto:ursula.ploeckinger@charite.de)

**Quabbe Hans-Jürgen**

- prof. emer. Koch-Metschnikov-Forum,

Leiter der Sektion Endokrinologie/Diabetologie

Langenbeck-Virchow-Haus

Luisenstraße 58/59

10117 Berlin

Tel.: 030 23 457722

Fax: 030 23 457721

E-mail: [hjquabbe@t-online.de](mailto:hjquabbe@t-online.de)

**Ralf Schiel** prof., dr.

Ltd. Chefarzt und Klinikdirektor

MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf GmbH

Setheweg 11

17414 Ostseebad Herringdorf

Tel: +49 38 378 780 0

Email: [info@gothensee.medigreif-inselklinikum.de](mailto:info@gothensee.medigreif-inselklinikum.de)

**Scharla Stephan PD Dr.**

Salinenstr. 8

83435 Bad Reichenhall

Tel: 08651/766311

Email: [dr.scharla@t-online.de](mailto:dr.scharla@t-online.de)

**Ziemssen Focke, FEBO Prof., Dr.**

Oberarzt

Universitäts-Augenklinik

Schleichstraße 12

72076 Tübingen

Tel-direkt: 07071-29-84915

Tel: 07071 29-83721 (Pforte Augenklinik)

Email: [focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de](mailto:focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de)

**Бабенко Алина Юрьевна**

д.м.н.

Северо-Западный Федеральный Медицинский Исследовательский Центр

194156 СПб, пр. Пархоменко д.15

Тел.: +7 921 331 43 74

Факс: +7 812 702 55 95

E-mail: [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru)

**Babenko Yu. Alina**

MD, PhD, Doc Med Sci

Federal North-West Medical Research Centre

194156 St. Petersburg, Parkhomenko street, 15

Tel.: +7 921 331 43 74

Fax: +7 812 702 55 95

E-mail: [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru)

**Барышникова Наталья Владимировна**

к.м.н., доцент

Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет

имени академика И.П. Павлова

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 911 10 16

E-mail: [baryshnikova\\_nv@mail.ru](mailto:baryshnikova_nv@mail.ru)



**Baryshnikova V. Natalia**

MD, PhD

1th Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov

Russia, Saint-Petersburg

Тел.: +7 921 911 10 16

E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru

**Ворохобина Наталья Владимировна**

д.м.н., проф.

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет  
имени И.И. Мечникова

Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41

Тел.: +7 812 987 29 13

Факс: +7 812 555 08 70

E-mail: endocrinology@inbox.ru

**Vorokhobina V. Natalya**

MD, PhD, Doc Med Sci, Prof.

North-West State Medical University named after I.I.Mechnikov,

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 812 987 29 13

Fax: +7 812 555 08 70

E-mail: endocrinology@inbox.ru

**Гурьева Ирина Владимировна**

Д.м.н., проф.

Российская Медицинская Академия Последипломного Образования

Россия, Москва

Тел. +7(495)490-02-53

**Gur'eva V. Irina**

M.D., PhD, Dic med Sci, prof.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

125367, Russia, Moscow, Ivankovskoe shosse 7.

Tel. +7(495)490-02-53



**Громова Виктория**

Врач-эндокринолог, аспирант

Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И.Мечникова

**Gromova A. Victoria**

MD, endocrinologist, postgraduate student

North-West State Medical University named after I.I.Mechnikov

**Иванов Никита Владимирович**

к.м.н., доцент

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет  
имени И.И. Мечникова

Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41

Тел.: +7 921 969 14 21

Факс: +7 812 555 08 70

E-mail: [baltic.forum@gmail.com](mailto:baltic.forum@gmail.com)

**Ivanov V. Nikita**

MD, PhD, associate professor

North-West State Medical University named after I.I.Mechnikov,  
Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 921 969 14 21

Fax: +7 812 555 08 70

E-mail: [baltic.forum@gmail.com](mailto:baltic.forum@gmail.com)

**Карпова Ирина Альбертовна**

к.м.н., главный диабетолог Комитета по здравоохранению

Правительства Санкт-Петербурга

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

ГКДЦ №1

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 812 2963500

E-mail: [ikar@mail.ru](mailto:ikar@mail.ru)



**Karpova A. Irina**

MD, PhD, chief diabetologist of Healthcare committee of Saint-Petersburg government  
Saint-Petersburg diabetes center  
City consulting diagnostic center #1  
Russia, Saint-Petersburg  
Тел.: +7 812 2963500  
E-mail: [iakar@mail.ru](mailto:iakar@mail.ru)

**Кузнецова Алла Васильевна**

К.М.Н., доцент

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет  
имени И.И. Мечникова  
Россия, Санкт-Петербург  
Тел.: +7 921 984 68 64  
E-mail: [all-kuznetsova@yandex.ru](mailto:all-kuznetsova@yandex.ru)

**Kuznetsova V. Alla**

MD, PhD, associate professor  
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Russia, Saint-Petersburg  
Tel.: +7 921 984 68 64  
E-mail: [all-kuznetsova@yandex.ru](mailto:all-kuznetsova@yandex.ru)

**Ковалева Юлия Викторовна**

К.М.Н., доцент

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет  
имени И.И. Мечникова  
Россия, Санкт-Петербург  
Тел.: +7 921 931 72 76  
E-mail: [yulia\\_kovalyova@inbox.ru](mailto:yulia_kovalyova@inbox.ru)

**Kovalyova V. Yulia**

MD, PhD, associate professor  
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Russia, Saint-Petersburg  
Tel.: +7 921 931 72 76  
E-mail: [yulia\\_kovalyova@inbox.ru](mailto:yulia_kovalyova@inbox.ru)

**Мазуренко Сергей Олегович**

д.м.н., профессор

Санкт-Петербургский Государственный Университет

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 911 794 28 45

E-mail: dr\_mazurenko@mail.ru

**Mazurenco O. Sergei**

MD, PhD, Doc med sci, prof.

Saint-Petersburg State University

Russia, Saint-Petersburg

Tel.: +7 911 794 28 45

E-mail: dr\_mazurenko@mail.ru

**Малыгина Ольга Федоровна**

к.м.н., доцент

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет

имени И.И. Мечникова

Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41

Тел.: +7 812 987 29 13

Факс: +7 812 555 08 70

E-mail: endocrinology@inbox.ru

**Malygina F. Olga**

MD, PhD, associate professor

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 812 987 29 13

Fax: +7 812 555 08 70

E-mail: endocrinology@inbox.ru

**Остроухова Елена Николаевна**

к.м.н., доцент

Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет

имени академика И.П. Павлова

Россия, Санкт-Петербург

Тел. +7 812 234 34 24



**Ostrouchova N. Elena**

MD, PhD, associate professor  
1th Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov  
Russia, Saint-Petersburg  
Тел.: +7 812 234 34 24

**Палагина Нина Владимировна**

врач-эндокринолог, аспирант  
Воронежский Государственный Медицинский  
Университет им. Н. Н. Бурденко.  
Тел. +7 951 858 8053  
E-mail: [L-204@yandex.ru](mailto:L-204@yandex.ru)

**Palagina V. Nina**

Endocrinologist, MD, postgraduate student  
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko  
Tel. +7 951 858 8053  
E-mail: [L-204@yandex.ru](mailto:L-204@yandex.ru)

**Ряснянский Владимир Юрьевич**

К.М.Н., доцент  
Северо-Западный Государственный Медицинский Университет  
имени И.И. Мечникова  
Россия, Санкт-Петербург  
Тел.: +7 921 908 42 47  
E-mail: [V.Ryasnyanskii@szgmu.ru](mailto:V.Ryasnyanskii@szgmu.ru)

**Ryasnyanskii U. Vladimir**

MD, PhD, associate professor  
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Russia, Saint-Petersburg  
Тел.: +7 921 908 42 47  
E-mail: [V.Ryasnyanskii@szgmu.ru](mailto:V.Ryasnyanskii@szgmu.ru)



**Слепцов Илья Валерьевич**

д.м.н., профессор

Северо-Западный центр эндокринологии

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 402 30 31

E-mail: [newsurgery@yandex.ru](mailto:newsurgery@yandex.ru)

**Sleptsov V. Ilya**

MD, PhD, Doc Med Sci, Prof.

North-West medical center of endocrinology

Russia, Saint-Petersburg

Тел.: +7 921 402 30 31

E-mail: [newsurgery@yandex.ru](mailto:newsurgery@yandex.ru)

**Татарина Мария Владимировна**

аспирант, врач-эндокринолог

Северо-Западный государственный медицинский университет

имени И. И. Мечникова

Тел. +7 905 212 93 80

E-mail: [tatarinova.maria@mail.ru](mailto:tatarinova.maria@mail.ru)

**Tatarinova V. Maria**

MD, endocrinologist, postgraduate student

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Tel. +7 905 212 93 80

E-mail: [tatarinova.maria@mail.ru](mailto:tatarinova.maria@mail.ru)

**Троик Евгения Борисовна**

д.м.н., профессор

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет

имени И.И. Мечникова

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 976 98 59

E-mail: [troik\\_e@mail.ru](mailto:troik_e@mail.ru)



**Troik B. Evgeniya**

MD, PhD, Doc Med Sci, Prof.

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov

Russia, Saint-Petersburg

Tel.: +7 921 976 98 59

E-mail: [troik\\_e@mail.ru](mailto:troik_e@mail.ru)

**Шадричев Федор Евгеньевич**

К.М.Н.

Городской консультативно-диагностический центр №1

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 323 38 38

E-mail: [shadrichev\\_dr@mail.ru](mailto:shadrichev_dr@mail.ru)

**Shadrichev E. Fedor Шадричев**

MD, PhD

City konsultative medial Center #1

Russia, Saint-Petersburg

Tel.: +7 921 323 38 38

E-mail: [shadrichev\\_dr@mail.ru](mailto:shadrichev_dr@mail.ru)

**Шкляров Евгений Борисович**

врач-офтальмолог

Городской консультативно-диагностический центр N1

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 309 00 15

E-mail: [eyelong77@mail.ru](mailto:eyelong77@mail.ru)

**Shklyarov B. Evgeni**

MD, ophthalmologist

City konsultative medial Center #1

Russia, Saint-Petersburg

Tel.: +7 921 309 00 15

E-mail: [eyelong77@mail.ru](mailto:eyelong77@mail.ru)

**Черникова Наталья Альбертовна**

к.м.н., доцент

Российская Медицинская Академия Последипломного Образования

125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, 7.

Тел. +7(495)490-02-53

E-mail: nachendoc@yandex.ru

**Chernikova A. Natalia**

M.D., PhD, associate professor

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

125367, Russia, Moscow, Ivankovskoe shosse 7.

Tel. +7(495)490-02-53

E-mail: nachendoc@yandex.ru

**Янишевский Станислав Николаевич**

д.м.н., доцент

Военно-Медицинская Академия имени С.М. Кирова

Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 8 911 912 8236

E-mail: stasya71@yandex.ru

**Yanishevski N. Stanislav**

MD, PhD

Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Russia, Saint-Petersburg

Tel.: +7 8 911 912 8236

E-mail: stasya71@yandex.ru



## Научная программа

### Scientific program

**День 1: 29 Апреля 2016 г., пятница**

#### **Сахарный диабет и его осложнения**

- |               |   |                                  |
|---------------|---|----------------------------------|
| 08:15         | Регистрация участников  |                                  |
| 08:50         | Приветственное слово председателей научного комитета  | Н.В. Ворохобина,<br>Г.-Ю. Кваббе |
| 09:00         | Патофизиология, диагностика и терапия диабетической ретинопатии   | Н. Agostini                      |
| 09:45         | Опыт лечения диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге   | Ф.Е. Шадричев<br>Б.Е. Шкляров    |
| 10:15         | Патофизиология, диагностика и лечение диабетического отека макулы   | F. Ziemssen                      |
| 11:00         | <i>Научная сессия молодых ученых</i><br>Взаимосвязь факторов риска развития диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии                | Н.В. Палагина                    |
| 11:10 – 11:30 | Кофе  |                                  |
| 11:30         | Комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа – эффективная стратегия контроля гликемии   | О.Ф. Малыгина                    |
| 12:00         | Препараты сульфонилмочевины: современное место в повседневной общеклинической практике  | С.Н. Янишевский                  |
| 12:30         | Новые возможности контроля постпрандиальной гликемии  | А.Ю. Бабенко                     |
| 12:50         | Современные алгоритмы лечения сахарного диабета 2-го типа. Тактика начала и последующей интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа. | И.А. Карпова                     |
| 13:10         | Метформин и полинейропатия: есть ли параллель?  | И.В. Гурьева                     |
| 13:40         | Вариабельность гликемии и состояние сердечнососудистой системы у больных с сахарным диабетом 2-го типа  | Н.А. Черникова                   |
| 14:10 – 15:10 | Кофе  |                                  |

#### **Эндокринология: заболевания околощитовидных желез**

- |       |  |            |
|-------|--|------------|
| 15:10 | Молекулярная биология, кибернетический контроль и сигнальные пути паратгормона | R. Ebert   |
| 15:40 | Гипер / гипопаратиреоз – диагностика, клиника и лечение                        | S. Scharla |

16:10	Вторичный гиперпаратиреоз у больных хронической болезнью почек	В.Ю. Ряснянский
16:40	Первичный гиперпаратиреоз	И.В. Слепцов
17:10	Паратгормон и его клиническое применение: от лечения остеопороза до терапии переломов, последовательная и комбинированная терапия	D. Felsenberg
17.45	Дискуссия	



## **День 2 : 30 Апреля 2016 Суббота**

08:30 Регистрация

### **Диабет и его осложнения**

- 09:00 Сахарный диабет и сердечнососудистый риск. Е.Н. Остроухова  
Стратегия лечения: многофакторный подход.
- 09:20 Молекулярные медиаторы прогрессирования С. Lange  
пролиферативной ретинопатии
- 10:00 Стеатогепатит у пациентов с сахарным диабетом: диагностика, Н. Барышникова  
лечение
- 10:30 – 11:00 Кофе
- 11:00 Национальные алгоритмы терапии диабета 2-го типа R. Landgraf
- 11:30 Методы интенсификации инсулинотерапии Н.В. Иванов
- 12:00 Обучение в школе диабета – решающая роль в терапии R. Schiel  
диабета
- 12:30 – 13:30 Кофе

### **Эндокринология и иммунология остеопороза**

- 13:30 Остеоиммунология и остеопороз А.В. Кузнецова
- 14:00 Остеопороз: диагностика, клиника, лечение S. Scharla
- 14:30 Околощитовидные железы и остеопороз С.О. Мазуренко
- 15:00 – 15:30 Кофе

### **Гинекологическая эндокринология**

- 15:30 Редкие формы аменореи U. Plöckinger
- 16:00 Преждевременная овариальная недостаточность Ю.В. Ковалева

#### *Научная сессия молодых ученых*

- 16:30 Дифференциальный диагноз дефицита 21-гидроксилазы и М. Татаринова  
синдрома поликистозных яичников
- 16.40 Менопаузальная гормональная терапия у женщин с В. Громова  
заболеваниями щитовидной железы
- 16.50 Гормонпродуцирующие опухоли яичников и опухоли полового Е.Б. Троик  
тяжа у женщин
- 17:20 Иммуноэндокринология синдрома поликистозных яичников Н.В. Иванов
- 17:50 Дискуссия
- 18.00 Вручение сертификатов

**Day 1: 29<sup>th</sup> April 2016 Friday**

**Diabetes and diabetic complications**

08:15	Registration	
08:50	Welcome	N. Vorokhobina, H.-J. Quabbe
09:00	Pathophysiology, diagnosis and therapy of diabetic retinopathy	H. Agostini
09:45	Experience of diabetic retinopathy treatment in Saint-Petersburg	F. Shadrachev B. Shklyarov
10:15	Pathophysiology, diagnosis and therapy of diabetic macular edema	F. Ziemssen
11.00	<i>Young scientific session</i>	
	Interaction between risk factors of development of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy	N.Palagina
11:10 – 11:30	Coffee	
11.30	Combination therapy for type 2 diabetes mellitus – effective strategy to control glycemia	O. Malygina
12:00	Sulfonylurea and their use in routine clinical practice	S. Yanishevskii
12:30	New possibilities of postprandial hyperglycemia control	A. Babenko
12:50	Tactic of insulin therapy intensification in patients with type 2 diabetes mellitus	I. Karpova
13.10	Metformin and polyneuropathy: possible links	I. Gur'eva
13:40	Assessing the impact of glycemic variability on cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus	N. Chernikova
14:10 – 15:10	Coffee	

**Endocrinology – parathyroid glands**

15:10	Molecular biology, cybernetic control and signaling pathways of PTH	R. Ebert
15:40	Hyper / Hypoparathyroidism – diagnosis, symptoms and treatment	S. Scharla
16:10	Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease	V. Rysanyanskiy
16:40	Primary hyperparathyroidism	I. Sleptsov
17:10	PTH in clinical use: from osteoporosis treatment to fracture healing, sequential and combination therapy	D. Felsenberg
17:45	Discussion	



## Day 2 : 30<sup>th</sup> April 2016, Saturday

08:30 Registration

### **Diabetes and diabetic complications**

09:00 Diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. E.N. Ostrouhova  
Treatment strategy: multifactorial approach.

09:20 Intraocular oxygen distribution and molecular mediators in advanced proliferative diabetic retinopathy C. Lange

10:00 NFALD in patients with diabetes mellitus: diagnosis and treatment N. Baryshnikova

10:30 – 11:00 Coffee

11:00 National guidelines for type 2 diabetes – development, dissemination, implementation, evaluation R. Landgraf

11:30 Intensification of insulin therapy N.V. Ivanov

12:00 Diabetes educators – Key players in diabetes treatment R. Schiel

12:30 – 13:30 Coffee

### **Endocrinology and immunology of osteoporosis**

13:30 Osteoimmunology and osteoporosis A.V. Kuznetsova

14:00 Osteoporosis: symptoms, diagnosis and treatment S. Scharla

14:30 Parathyroid glands and osteoporosis S.O. Mazurenko

15:00 – 15:30 Coffee

### **Gynecological endocrinology**

15:30 Rare causes of amenorrhea U. Plöckinger

16:00 Premature ovarian failure Y.V. Kovalyova

#### *Young scientific session*

16:30 Differential diagnosis of 21-hydroxylase deficiency and PCOS M. Tatarinova

16:40 Menopausal hormonal therapy in female patient with thyroid diseases V. Gromova

16:50 Hormonally active ovarian tumors and sex cord tumors in female patients E.B. Troik

17:20 Immunoendocrinology of Polycystic Ovary Syndrome N.V. Ivanov

17:50 Discussion

18:00 Certificates of attendance dispensation



## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**H. Agostini, Германия**

По данным международной федерации диабета к 2030 году количество больных сахарным диабетом превысит 500 миллионов. Сахарный диабет является одной из наиболее частых причин потери зрения в Германии уступая первенство лишь возрастной макулярной дегенерации и глаукоме. В одном из крупнейших популяционных исследований Германии (Gutenberg-Study) частота выявления сахарного диабета составила (7,5%), из них в 27% случаях пациенты не знали о наличии данного заболевания.

Диабетическая ретинопатия выявляется у 21,7% больных сахарным диабетом, из них в 5% - на поздних стадиях заболевания. Развитие диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии часто связано с микроангиопатией. Начальные изменения сосудов сетчатки проявляются дисфункцией эндотелия, формированием микроаневризм, венозных сеток, кровоизлияний и интравитреальных микроваскулярных аномалий. Кроме осмотра глазного дна в дифференциальной диагностике неproлиферативной и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии и установлении степени ишемии помимо фундускопии может быть использована флуоресцентная ангиография. Однако несмотря на последние достижения в области визуализации структур сетчатки ангиооптическая когерентная томография (АОКТ) не может заменить обычную ангиографию в связи с имеющими ограничениями применения метода.

Последние немецкие клинические рекомендации по профилактике и лечению диабетической ретинопатии в случае тяжелой неproлиферативной и пролиферативной ретинопатии по-прежнему отдают предпочтение панретиальной лазеркоагуляции. В случае если интравитреальное кровоизлияние затрудняет проведение лазеркоагуляции или имеется высокий риск тракционной отслойки, единственным методом лечения остается витрэктомия.

В рамках симпозиума будет обсуждаться первое рандомизированное исследование по использованию интравитреальных ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) для легких форм пролиферативной ретинопатии.



## **PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND THERAPY OF DIABETIC RETINOPATHY**

**H. Agostini, Germany**

As predicted by the International Diabetes Federation, the number of humans with diabetes will rise to more than 500 millions by the year 2030. After age related macular degeneration and glaucoma, diabetes is among of the most common reasons for legal blindness in Germany. In a large german, population based study (Gutenberg-Study) a prevalence of 7.5% was found for diabetes, of those 27% did not know about their condition. Among diabetics, retinopathy was diagnosed in 21.7% with severe changes in only 5% of the diabetics (1). Retinopathy and nephropathy often coincide in diabetic patients based on a general microvasculopathy. An early feature of retinal vacular changes is the loss of pericytes adding to the breakdown of the inner blood-retinal barrier and the formation of microaneurysm, venous beading, hemorrhage, and intraretinal microvascular anomalies (IRMA). Besides funduscopy, fluorescence angiography can help to distinguish between the non-proliferative and proliferative stage of the disease and to determine the degree of ischemia. So far, recent developments in OCT-technology in form of the Angio-OCT do not replace conventional angiography due to the actual limitation of the Angio-OCT to the central retina. The just published german guidelines for the prevention and therapy of ocular complications in diabetics still recommend panretinal lasercoagulation in cases of severe non-proliferative and proliferative retinopathy (2). If intravitreal blood makes it impossible to control lasercoagulation over an extended period of time or if the central retina is at risk due to proliferative traction, vitrectomy remains the only option. First randomized studies on the exclusive use of intravitreal anti-VEGF for mild cases of proliferative diabetic retinopathy will be discussed during the symposium.

- (1) Raum, P., Lamparter, J., Ponto, K.A., Peto, T., Hoehn, R., Schulz, A., Schneider, A., Wild, P.S., Pfeiffer, N., and Mirshahi, A. (2015). Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS ONE* 10, e0127188.
- (2) Nationale VersorgungsLeitlinie. Prävention und Therapie von Netzhautkomplikation. AWMF-Register-Nr.: nvl-001b [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001b\\_S3\\_Netzhautkomplikationen\\_Typ-2-Diabetes\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001b_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf)

## Опыт лечения диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге

Ф.Е. Шадричев, Е.Б. Шкляров, Россия

Сахарный диабет (СД) является одной из основных мировых проблем здравоохранения в 21 веке. Его распространенность в мире постоянно растет.

В Санкт-Петербурге на начало 2016 года зарегистрировано более 138 тысяч больных СД, более 90% из них – это пациенты с СД 2 типа. С 1970 года распространенность СД выросла почти в 4 раза – с 800 до 3097 человек на 100 тысяч взрослого населения. Офтальмологическая помощь больным СД в Санкт-Петербурге оказывается в территориальном, городских и районных диабетологических центрах.

На базе территориального диабетологического центра было проведено эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии (ДР), включившее 7253 пациента (5004 с СД 1 типа и 2249 с СД 2 типа на инсулинотерапии). Распространенность ДР среди больных СД 1 и 2 типа составила соответственно 65,4% и 83,9%. Тяжелые формы ретинопатии, (препролиферативная и пролиферативная) у пациентов с СД 1 типа были выявлены соответственно в 4,6% и 14,2% случаев. Причем тяжелая пролиферативная ДР (высокого риска значительного снижения зрения) была диагностирована у 5,5%, а далеко зашедшая пролиферативная ДР у 2,3% больных. Среди больных СД 2 типа на инсулинотерапии распространенность препролиферативной ДР составила 9,4%, пролиферативной – 20,9%. При этом тяжелая и далеко зашедшая пролиферативная ДР были обнаружены соответственно в 9,7% и 4,1% случаев. Клинически значимый макулярный отек определялся у 7,4% больных СД 1 типа и 30,3% больных СД 2 типа на инсулинотерапии. Более чем в половине случаев макулярный отек выявлялся на обоих глазах (57,3% у пациентов с СД 1 типа и 66,0% у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии).

Современные подходы к лечению диабетических поражений сетчатки включают лазерную коагуляцию сетчатки, интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза, кортикостероидов, а также витреальную хирургию. Эффективность этих методов подтверждена в различных рандомизированных клинических исследованиях. Наш опыт лечения диабетического макулярного отека показал, что после применения лазерной коагуляции в качестве монотерапии острота зрения повышается у небольшого числа пациентов (12,8%), у большинства больных (61,7%) отмечается ее стабилизация. В то же время при сочетании лазеркоагуляции сетчатки с инъекциями ранибизумаба повышение остроты зрения наблюдается практически в три раза чаще – в 36,9% случаев.



## **The experience of diabetic retinopathy care in Saint-Petersburg**

**F.E. Shadrichev, E.B. Shklyarov, Russia**

Diabetes mellitus (DM) is one of the major global health care challenges in the 21 century. Its global prevalence is constantly rising.

In Saint-Petersburg, as at the start of year 2016, more than 138,000 diabetic patients are registered, more than 90% of them being those with DM type 2. From 1970 onwards, DM prevalence rate raised almost fourfold – from 800 to 3097 people per 100,000 of adult population. The ophthalmic care for diabetic patients in Saint-Petersburg is provided in territorial, city, and city district diabetology centers.

At the premises of the territorial diabetology center, a diabetic retinopathy (DR) epidemiology study was carried out. It included 7253 patients (5004 with DM type 1 and 2249 with insulin-treated DM type 2). DR prevalence in DM type 1 and type 2 patients reached 65.4% and 83.9%, correspondingly. Severe retinopathy forms (pre-proliferative and proliferative) in DM type 1 patients were revealed in 4.6% and 14.2% of cases, correspondingly. At that, severe proliferative DR (with a high risk of severe visual loss) was diagnosed in 5.5%, and advanced proliferative DR in 2.3% of patients. Among insulin-treated DM type 2 patients, pre-proliferative DR prevalence was 9.4%, that of proliferative DR – 20.9%. Herewith severe and advanced proliferative DR was found in 9.7% and 4.1% of cases, correspondingly. Clinically significant macular edema was detected in 7.4% of DM type 1 patients, and in 30.3% of insulin-treated DM type 2 patients. In more than half the instances, macular edema involved both eyes (57.3% in DM type 1 patients, and 66.0% in insulin-treated DM type 2 patients).

Current approaches to the treatment of diabetic retinal lesions include retinal laser photocoagulation, intravitreal injections of anti-angiogenic drug, of steroids, as well as vitreoretinal surgery. The efficacy of these methods is confirmed in several randomized clinical trials. Our experience in diabetic macular edema treatment shows that after laser photocoagulation as monotherapy visual acuity increases in a small amount of patients (12.8%), in the majority of patients (61.7%), its stabilization is registered. At the same time, when combining retinal laser photocoagulation with ranibizumab injections, visual acuity increase occurs at almost triple rate – in 36.9% of cases.

## Патофизиология, диагностика и терапия диабетического макулярного отека

проф. F. Ziemssen, Германия

Диабетический макулярный отек (ДМО) – ретинальное утолщение вследствие скопления жидкости. К пропотеванию жидкости приводит нарушение гематоретинального барьера.

Считается, что предикторами поражения макулярной зоны являются структурные особенности центрального отдела сетчатки, в частности, потеря свободных межклеточных контактов и отсутствие клеток Мюллера. На ранней стадии, вероятно, происходит нарушение перекрестного взаимодействия глиальных клеток, перицитов и эндотелиальных клеток. Далее, утолщение базальной мембраны, потеря перицитов и дисфункция эндотелия способствует появлению локальных очагов гипоксии. Воспалительный компонент при диабетической ретинопатии (ДР) более наглядно проявляется увеличением адгезии и миграции лейкоцитов.

Внедрение оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило сократить использование инвазивных методов обследования, в частности, флюоресцентной ангиографии (ФАГ). ОКТ помогает выявить субклинический макулярный отек и определить степень утолщения и / или идентифицировать даже небольшие количества жидкости внутри сетчатки

Новые методы лечения произвели революцию в лечении ДМО. В то время как лечение традиционным лазером направлено на достижение функциональной стабильности, анти-VEGF терапия способна добиться прироста остроты зрения у большинства пациентов. Важными прогностическими факторами, как представляется, являются функция базальной мембраны, продолжительность ДМО и степень предшествующего повреждения периферического отдела сетчатки. На данный момент кажется, что препараты для интравитреального введения кажутся безопасными (в отношении тромбозов), хотя этот вопрос требует дальнейшего обсуждения в связи малым размером выборки и ограниченным временем наблюдения. В последнее время в прямых сравнительных исследованиях изучались наиболее часто применяемые препараты (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab).

В качестве еще одной линии лечения используется интравитреальное введение стероидов, которое может уменьшить ДМО у пациентов, резистентных к анти-VEGF терапии. У пациентов с искусственным хрусталиком (после операции по удалению катаракты) эти препараты имеют лучшее соотношение польза / риск- однако сохраняется



высокая частота развития вторичной глаукомы. Существуют два различных имплантата, обеспечивающих медленную доставку дексаметазона или фторцинолона.

В определенных случаях вариантом терапии остается хирургическое лечение. У большинства пациентов улучшение морфологии макулы и удаление эпиретинальных мембран не приводит к достоверному повышению остроты зрения.

анти-VEGF терапия (anti-VEGF therapy) - средства, блокирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF)

## **Pathophysiology, diagnosis and therapy of diabetic macula edema**

**F. Ziemssen, Germany**

Macular edema (DME) is defined as retinal thickening due to an accumulation of fluid. The leakage of fluid is caused by a disruption of the blood–retinal barrier.

The structural features of the central retina, in particular loose intercellular contacts and the absence of Mueller cells are considered to explain the predilection of the disease for the macular area. At an early stage, the crosstalk of glial cells, pericytes, and endothelial cells seems to be impaired. Later, a thickening of the basement membrane, loss of pericytes, and an altered endothelium contribute to focal areas of hypoxia. The distinct inflammatory component of DR is most clearly illustrated by the increased leukocytes adhesion and emigration.

The introduction of optic coherence tomography (OCT) has reduced the need of the invasive FLA examination, as it can detect already subclinical macular edema and quantify the amount of thickening and/or identify intraretinal already low quantities of fluid.

Besides the control of systemic risk factors, new treatment modalities have revolutionized the treatment of DME. While the traditional laser essentially aimed for functional stability, anti-VEGF therapy is able to achieve a gain in visual acuity for the majority of patients. Important predictors seem to be the baseline function, the duration of DME and the extent of preexisting damage of the outer retina. At the moment, the intravitreal drugs seem to be safe (regarding thromboembolic events), although the small sample size and the limited follow-up time have to be considered. A head-to-head study recently compared the drugs most often used (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab).

In the second line, treatment with intravitreal steroids can reduce DME in patients resistant to the anti-VEGF drugs. These drugs have a better benefit/risk-ratio in pseudophakic patients (after cataract surgery), but still have a considerable rate of secondary glaucoma. There are two different implants providing a slow delivery of dexamethasone or fluocinolone.

Surgery remains an option in selected cases. Even if improving the morphology of the macula, peeling of epiretinal membranes could not achieve a convincing improvement of visual acuity for the majority of patients.



## Новые возможности контроля постпрандиальной гликемии

Бабенко А.Ю., Россия

В патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2) наравне с инсулинрезистентностью важную роль играет снижение числа и функции бета-клеток. К настоящему времени представлены доказательства, что на момент клинического дебюта СД2 происходит потеря примерно 63%  $\beta$ -клеток, за счет усиления апоптоза. Важной причиной усиления апоптоза  $\beta$ -клеток считается активация оксидативного стресса (ОС) под влиянием липотоксичности, глюкотоксичности и высокой вариабельности гликемии (ВГ). Исследования последнего десятилетия с использованием систем непрерывного мониторинирования глюкозы продемонстрировали, что снижение ВГ имеет важное значение наряду с нормализацией уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). У пациентов с СД2 и ожирением, не получающих инсулинотерапию, ВГ определяется, прежде всего, пиками постпрандиальной гипергликемии (ППГ). Анализ факторов риска прогрессирования СД2 выявил, что негативное влияние, оказываемое высокой ВГ, сопоставимо с негативным воздействием артериальной гипертензии, дислипидемии и пожилого возраста. Именно ППГ и как их следствие - высокая ВГ являются наиболее мощными индукторами ОС. Окислительный стресс, в свою очередь, играет первостепенную роль в прогрессировании осложнений диабета, часто выявляемых у пациентов с СД2 и ожирением уже в момент установления диагноза. Поэтому, с позиции оптимизации гликемического контроля предпочтение должно отдаваться использованию схем сахароснижающей терапии, способствующих не только нормализации HbA1c, но и уменьшению ППГ, а значит - последствий ОС. Из используемых на начало 20 века препаратов большинство не оказывает существенного влияния на ВГ. Некоторое уменьшение ВГ по данным литературы обеспечивают глиниды и ингибиторы альфа-гликозидаз, но они существенно уступают в этом отношении новым группам препаратов, вошедшим в наши стандарты в начале 21 века. Это группы препаратов, влияющих на инкретиновый баланс – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ИДПП4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП1). При сравнении влияния терапии ИДПП4 и ПСМ на ВГ, ИДПП-4 обеспечил на 20% более низкую ВГ, снижение средней амплитуды колебаний гликемии (САКГ) на ИДПП4 достигало  $2.5 \pm 0.89$  ммоль/л. Вторая группа инкретиномиметиков - аГПП-1 оказывала еще более выраженное действие на ВГ, что подтверждено в исследованиях, сравнивших влияние аГПП-1 и ИДПП-4 на показатели ВГ и постпрандиальную гликемию: при сравнении ВГ у пациентов с дебютом СД2, распределенных на терапию эксенатидом или ситаглиптином



в обеих группах средняя и постприандиальная гликемия снизилась, но больше в группе эксенатида (межгрупповое различие:  $-0.67$  ммоль/л, 95%-ый доверительный интервал (CI):  $-0.9$   $-0.4$  ммоль/л,  $p < 0.05$ ). В группе агПП-1 выделяют быстродействующие и длительнодействующие препараты. В исследованиях, сравнивших эффективность эксенатида (быстродействующего) и лираглутида (медленнодействующего) препаратов отмечено более выраженное снижение постприандиальной гликемии на эксенатиде. Учитывая положительное влияние снижения ВГ на такие важные параметры как скорость прогрессии атеросклероза, сердечно-сосудистые риски и снижение массы  $\beta$ -клеток, можно предположить, что использование данного препарата способно обеспечить улучшение сердечно-сосудистого прогноза пациентов с СД2. В проведенном нашей группой пилотном исследовании, при добавлении эксенатида к инсулинотерапии пациентов с СД2, переносящих острый инфаркт миокарда (ОИМ)( $n=18$ ), отмечено достоверное уменьшение ВГ ( $p=0.04$ ) и риска развития гипогликемий ( $p=0.02$ ), уровня мозгового натрийуретического пептида и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (новые аритмии, прогрессирование СН, возникновение ранней постинфарктной стенокардии) в первые две недели после ОИМ ( $p=0.01$ ). Окончательные выводы о наличии кардиопротективных эффектов у эксенатида и их связи с влиянием на ВГ будут сделаны по по результатам завершающихся в настоящее время исследований ITCA-650 и EXSCEL.



## **New possibilities of postprandial hyperglycemia control**

**Babenko A.Yu., Russia**

In pathogenesis of diabetes mellitus type 2 (DM2) as well as insulin resistance the decrease in number and function of beta cells plays an important role. For today there is evidence of the significant reduction in  $\beta$ -cells mass (-63 %) at the moment of clinical debut of DM2 at the expense of increasing of apoptosis. The important reason of increasing of apoptosis is the activation of oxidative stress (OS) under the influence of lipotoxicity and glucotoxicity and high variability glycemia (VG). Researches of last decade, using the systems of continuous monitoring of glucose, have shown that decrease of VG has great value along with normalisation of HbA1c level. At patients with DM2 and the obesity, not receiving treatment of insulin, VG is defined first of all by peaks postprandial glycemia (PPG). The analysis of risk factors of DM2 progressing has revealed that the negative influence of rendered high VG is comparable to negative influence of an arterial hypertension, dyslipidemia and advanced age. PPG and, as their consequence, high VG are the most powerful induction of OS. The OS, in turn, plays a key role in progressing of complications of the diabetes, often revealed at patients with DM2 and obesity at the moment of an establishment of the diagnosis. Therefore, for an optimisation of glycemic control the preference should be given to using of combination of antihyperglycemic therapy, promoting not only normalisation of HbA1c, but also the reduction of PPG, and therefore the OS consequences. The majority of drugs used on the beginning of 20th century do not render the essential influence on VG. According to the literature some of VG reduction is provided by glinides and alpha-glucosidase inhibitors, but they essentially concede to the new groups of drugs which have entered into our standards in the beginning of 21 century. These are groups of drugs influencing on balance of incretins – DPP4-inhibitors (DPP4i) and GLP1-receptors agonists (GLP1a). In comparison the influence of therapy DPP4i and sulfonylurea on VG, DPP4i has provided 20 % lower VG, the decrease in average amplitude of fluctuations of glycemia (MAFG) at DPP4i reached  $2.5 \pm 0.89$  mmol/L. The second group of incretin mimetics - GLP1a - had even more significant effect on VG that is confirmed in the researches which have compared influence of GLP1a and DPP4i on indicators VG and postprandial glycemia (PG): in comparison, average VG at patients with debut DM2, distributed on therapy exenatide or sitagliptin in both groups and postprandial glycemia (PG) has decreased, but it decreased more in group exenatide (intergroup distinction:  $-0.67$  mmol/L, 95 %-s' confidential interval (CI):  $-0.9 - 0.4$  mmol/L,  $p < 0.05$ ). In group GLP1a there are speed-activity and long-activity drugs. In the researches, which have compared

efficiency of exenatide (speed-activity) and liraglutide (long-acting) drugs, more significant decrease of PG is noted at exenatide. Considering positive influence of decrease of VG on such important parameters as a progression speed of atherosclerosis, cardiovascular risks and reduction of  $\beta$ -cells mass, it is possible to assume that using the given drug is capable to provide improvement in the cardiovascular prognosis of patients with DM2. In the pilot research spent by our group, the addition of exenatide to insulin treatment in patients with DM2 and acute myocardial infarction (AMI) (n=18), significant reduction of VG (p=0.04) and risk of hypoglycemia (p=0.02), level brain natriuretic peptide and cardiovascular adverse events (new arrhythmia, worsening heart failure, occurrence of early postinfarction angina) in first two weeks after AMI (p=0.01) is noted. Definitive conclusions about the presence of cardioprotective effects at exenatide and their communications with influence on VG will be made based on the results of researches coming to the end now: ITCA-650 and EXSCEL.



*Научная сессия молодых ученых*

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ**

**Волынкина А.П., Горшков И.П., Палагина Н.В., Шестакова Ю.А., Россия**

**Актуальность проблемы.** Среди больных сахарным диабетом (СД) слепота встречается в 10 раз чаще; СД - вторая по значимости причина смертельных поражений почек; терминальная почечная недостаточность - причина смерти у 40% больных СД 1 типа и 5-10% - СД 2 типа.

**Цель исследования.** Выявить взаимосвязь факторов риска и степени развития диабетической нефропатии (ДН) и диабетической ретинопатии (ДР), оценить зависимость развития ДН и ДР от длительности СД, уровня гликемии, артериального давления (АД) и наличия нарушений липидного обмена: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛПНП и ЛПВП.

**Материал и методы.** Для решения сформулированных задач выполнено проспективное обследование 118 пациентов из которых 74 (62,7%) женщин и 44 (37,3%) мужчин, с СД 1 типа 54 человека (женщин – 32, мужчин -22) и СД 2 типа 64 человека (женщин – 42, мужчин - 22), в возрасте от 17 до 78 лет (средний возраст  $52 \pm 1,65$  года), со средней длительностью СД  $15 \pm 0,87$  лет, наблюдавшихся в эндокринологическом отделении БУЗ ВО ВГБ СМП №10. Обследование пациентов проводилось рутинными методами. Обработка выполнена с помощью программ Excel 2013 (Microsoft) и Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), исследуемые показатели приведены в виде  $M \pm m$ , для сравнения использовали критерии  $\chi^2$ , критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

**Результаты.** У 79,7% обследуемых выявлена ДР, 83,1% - ДН (1 ст - 55,1%, 2 ст-20,4%, 3 ст-24,5%). Нормальный ИМТ встречался у 49% обследуемых, избыточный вес – 15,3%, ожирение- 35,7% больных. Углеводный обмен: уровень HbA1c составил  $10,4 \pm 0,26\%$ , гликемии натощак (ГН) -  $7,4 \pm 0,29$  мм/л, постпрандиальной гликемии –  $9,0 \pm 0,30$  мм/л. У 69,5% обследуемых выявлено нарушение липидного обмена: ОХС –  $5,1 \pm 0,14$  мм/л, ТГ –  $2,0 \pm 0,12$  мм/л, ЛПНП -  $2,9 \pm 0,09$  мм/л, ЛПВП -  $1,46 \pm 0,04$  мм/л. Артериальная гипертензия (АГ) выявлялась у 54,2% больных: САД составило  $134 \pm 1,58$  мм рт.ст., ДАД -  $82 \pm 0,69$  мм рт.ст. Показатель суточной протеинурии (ПУ) достигал  $1,44 \pm 0,25$  г/сут, СКФ –  $64,5 \pm 2,8$  мл/мин. ДР коррелировала со следующими факторами риска: длительность СД ( $r=+0,30$ ), ПУ ( $r=+0,25$ ), САД ( $r=+0,18$ ), ГН ( $r=0,41$ ) ( $p<0,05$ ). Стадии ДН коррелировали со следующими

факторами риска: ДН 1 ст - возраст ( $r=+0,31$ ); ДН 2 ст - пол ( $r=+0,22$ ), ЛПВП ( $r=-0,29$ ); ДН 3 ст - САД ( $r=+0,37$ ), длительность СД ( $r=+0,32$ ), ДАД ( $r=+0,26$ ), ТГ ( $r=+0,22$ ), ИМТ ( $r=-0,25$ ), ГН ( $r=0,20$ ) ( $p<0,05$ ). Развитие ДР коррелировало с прогрессированием ДН у обследуемых ( $r=+0,32$ ,  $p<0,05$ ). Также обнаружена корреляция ТГ с САД ( $r=+0,45$ ), ДАД ( $r=+0,30$ ), СКФ ( $r=-0,24$ ), ОХС с ПУ ( $r=+0,25$ ), САД ( $r=+0,33$ ), ДАД ( $r=+0,27$ ) ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** В развитии микрососудистых осложнений СД имеют значение не только показатели углеводного обмена (ГН), но и особенности заболевания (длительность СД, пол и возраст пациента), а также другие факторы (ИМТ, АГ, уровень ЛПВП, ТГ, степень ПУ). Существует явная патогенетическая взаимосвязь диабетического поражения сетчатки и почек. Тяжесть ДР коррелирует и с тяжестью ДН. Учет факторов риска и прогнозирование развития микрососудистых осложнений должны использоваться в практике эндокринолога для выявления пациентов с высоким риском и своевременного проведения профилактических мероприятий.



### *Young scientific session*

## **INTERACTION BETWEEN RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY AND DIABETIC NEPHROPATHY**

**Volynkina A.P., Gorshkov I.P., Palagina N.V., Shestakova U.A., Russia**

**Background.** Among patients with the diabetes mellitus (DM) the blindness occurs 10 times more often; DM is the second important reason of fatal kidney damages; end-stage renal failure is also the cause of death at 40% of type 1 diabetics and 5-10% of type 2 diabetics.

1. **Purpose.** To reveal the interaction between risk factors and development degree of the diabetic nephropathy (DN) and the diabetic retinopathy (DR), to estimate the dependence of DN and DR on duration of DM, level of glycemia, the arterial pressure (AP) and the existence of lipidosis: total cholesterol (TCS), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDLP) and high-density lipoprotein (HDLP).

**Patients and methods.** To solve the defined problems was performed a prospective survey in 118 patients, including 74 (62.7%) women and 44 (37.3%) men, with type 1 diabetes – 54 people (32 women and 22 men), with type 2 diabetes 64 people (42 women, 22 men), aged 17 to 78 years (average age –  $52 \pm 1.65$  years), with the average duration of DM  $0.87 \pm 15$  years, observed in the endocrinology department of Voronezh City Emergency Hospital №10. The survey was performed by routine methods. The processing of results was performed in Excel 2013 (Microsoft) and Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), studied parameters are presented as  $M \pm m$ , for comparison criteria  $\chi^2$  was used, a critical level of significance ( $p$ ) was set as 0.05.

**Results.** In 79.7% of cases DR was identified, in 83.1% of cases DN was identified (1<sup>st</sup> degree – 55.1%; 2<sup>nd</sup> degree – 20.4%; 3<sup>rd</sup> degree – 24.5%). Normal body mass index (BMI) is met in 49% of cases, overweight – in 15.3%, obesity – in 35.7%. Carbohydrate metabolism: HbA1c level was  $10.4 \pm 0.26\%$ , fasting glycemia (FG) –  $7.4 \pm 0.29$  mmol / l, postprandial blood glucose –  $9.0 \pm 0.30$  mmol/l. 69.5% of patients have lipidosis: TCS –  $5.1 \pm 0.14$  mmol/l, TG –  $2.0 \pm 0.12$  mmol/l, LDLP –  $2.9 \pm 0.09$  mm / l, HDLP –  $1.46 \pm 0.04$  mmol/l. Arterial hypertension (AH) was obtained in 54.2% of patients: SAP –  $134 \pm 1.58$  mm Hg, DAP –  $82 \pm 0.69$  mm Hg. Daily proteinuria index (DPI) reached  $1.44 \pm 0.25$  g/d, Glomerular filtration rate (GFR) –  $64.5 \pm 2.8$  ml/min. DR was correlated with the following risk factors: the duration of DM ( $r=+0.30$ ), daily proteinuria ( $r=+0.25$ ), SAP ( $r=+0.18$ ), FG ( $r=0.41$ )( $p<0.05$ ). The degrees of DN were correlated with the following risk factors: 1<sup>st</sup> degree of DN – age ( $r=+0.30$ ), 2<sup>nd</sup> degree of DN – gender ( $r=+0.25$ ), DAP ( $r=+0.18$ ), TG ( $r=0.41$ ), BMI ( $p<0.05$ ), FG ( $r=0.20$ )( $p<0.05$ ). The

development of DR was associated with the DN progressing among patients ( $r=+0,32$ ,  $p<0,05$ ). Also the correlation of TG and SAP ( $r=+0,45$ ), DAP ( $r=+0,30$ ), GFR ( $r=-0,24$ ), TCS with daily proteinuria ( $r=+0,25$ ), SAD ( $r=+0,33$ ), DAP ( $r=+0,27$ ) ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Not only the carbohydrate metabolism (CM) is important in the development of microvascular complications of diabetes, but also features of the disease (duration of DM, gender and age of the patient), as well as other factors (BMI, arterial hypertension, level of HDLP, TG, daily proteinuria). There is a clear pathogenetic relationship of diabetic retinal lesions and kidneys. DR severity is correlated with DN severity. Risk management and prediction of microvascular complications must be used in the practice of the endocrinologist to identify patients with high risk and timely implementation of preventive measures.



## **СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА. ТАКТИКА НАЧАЛА И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА**

**Карпова И. А., Россия**

Сахарный диабет (СД) – единственное хроническое заболевание современности, темпы роста которого приобрели в настоящее время характер пандемии. Сахарный диабет занимает 3-е место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с проблемой СД, поставлено во многих странах на уровень государственных задач. С целью стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД во всем мире разрабатываются алгоритмы лечения СД и его осложнений. В 2015 году обновления претерпели рекомендации Американской ассоциации клиницистов эндокринологов (AACE), консенсус Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA), а также национальные Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Общей и главной идеей рассматриваемых алгоритмов является разработка программы поэтапного управления СД. Некоторые отличия заключаются в определении целевых значений уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и разных уровнях исходного HbA<sub>1c</sub> для выбора терапии. Первым основополагающим шагом гликемического контроля во всех алгоритмах по управлению СД 2 является изменение образа жизни пациента – правильное питание и увеличение физической активности. Стратегия медикаментозной сахароснижающей терапии зависит от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>. **Российские алгоритмы (2015)** при исходном уровне HbA<sub>1c</sub> 6,5-7,5% рекомендуют начинать с монотерапии сахароснижающими препаратами (ССП). Контроль за эффективностью назначенной терапии проводить не реже 1 раза в 3 месяца, принятие решения об интенсификации терапии – не позже, чем через 6 месяцев. Если через 6 месяцев терапии уровень HbA<sub>1c</sub> снизился менее, чем на 0,5% или не достигнута индивидуальная цель – рекомендуется комбинация 2 препаратов, а еще через 6 месяцев – 3 препаратов (можно включая инсулин) или перевод на инсулинотерапию (ИТ).

При исходном уровне HbA<sub>1c</sub> 7,6-9,0% рекомендуется сразу начинать комбинированную терапию двумя ССП, а при уровне HbA<sub>1c</sub> выше 9,0% (данная ситуация обычно характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности) рекомендовано начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ССП). Если в «дебюте» заболевания уровень HbA<sub>1c</sub> более 9,0%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы



декомпенсации, можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов.

Большинству пациентов с СД 2 типа, учитывая прогрессирующий характер течения заболевания, со временем требуется назначение ИТ. При превышении целевого уровня HbA1c не более чем на 1,0-1,5% и преимущественной гипергликемией натощак, рекомендуется начинать ИТ с базального инсулина. Если уровень HbA1c превышает целевой более чем на 1,5%, есть постпрандиальная гипергликемия, целесообразно стартовать с готовой смеси инсулинов. Как при старте, так и при интенсификации ИТ, готовые смеси инсулина предпочтительны для пациентов, ведущих размеренный образ жизни, с низкой физической активностью, одиноких, слабо комплаентных, не способных справиться с режимом базис-болюсной ИТ. На сегодняшний день в нашем арсенале имеются готовые смеси человеческих инсулинов и инсулиновых аналогов с соотношением короткого и пролонгированного компонентов 25/75, 30/70 и 50/50.



## MODERN TREATMENT ALGORITHMS FOR TYPE 2 DIABETES. TACTICS FOR INITIAL AND SUBSEQUENT INTENSIFICATION OF INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Karpova I. A., Russia

Diabetes mellitus (DM) is the only chronic disease of modern age which becomes pandemic nowadays. Diabetes mellitus is ranked 3<sup>rd</sup> among immediate causes of death after cardiovascular and oncologic diseases, therefore solution of problems related to DM in many countries has become an issue of national importance. For the purpose of standardization and optimization of medical care for DM patients, healthcare professionals all over the world develop algorithms of DM treatment and its complications. In 2015 the following documents were revised: recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), consensus of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), the American Diabetes Association (ADA) and national Russian algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. General and main concept of the algorithms is a development of a program of stage-by-stage DM management. Some differences are related to determination of target values of the glycated hemoglobin level (HbA1c) and different levels of initial HbA1c for the purpose of therapy selection. First main step of glycemic control in all the algorithms of T2DM is a change of patient's lifestyle – healthy eating and increase in physical activity. Strategy of pharmaceutical hypoglycemic therapy depends on initial level of HbA1c. **Standards of specialized diabetes care (7th Edition, 2015, Russia)** recommend starting hypoglycemic monotherapy at initial HbA1c level 6,5-7,5 %. A control over efficiency of the prescribed therapy should be carried out at least once every 3 months, and making a decision on therapy intensification should be made not later than after 6 months. If after 6 months of therapy HbA1c level decreased by less than 0,5% or the individual purpose was not achieved – we recommend combination of 2 medicines, and in 6 months – combination of 3 medicines (it is possible to use insulin) or starting an insulin therapy (IT).

At initial HbA1c level 7,6-9,0 % it is recommended to start the combined therapy using two hypoglycemic agents, and in case if HbA1c level is over 9,0% (this situation is usually characterized by intense glucose toxicity) we recommended starting an insulin therapy (or a combination of insulin with the hypoglycemic agents). If initial HbA1c level is more than 9,0 %, but there are no severe clinical symptoms of decompensation, it is possible to start treatment using an alternative option – combination of 2 or 3 hypoglycemic agents.

Most patients with type 2 DM in view of progressive nature of the clinical course will require IT with time. In case of excess of HbA1c target level by no more than 1,0-1,5% and in

case of primary fasting hyperglycemia, we recommend starting IT with basal insulin. If HbA1c level is higher than target one by more than 1,5%, if there is postprandial hyperglycemia, there are good reasons to start with pre-mixed insulin. Pre-mixes of insulin are preferable both for initial IT and for IT intensification for regular patients with low physical activity, who are lonely, low-compliant, unable to stick to basis-bolus IT regimen. For today we have human pre-mixed insulin and insulin analogues with the following ratio of short-acting and long-acting components: 25/75, 30/70 and 50/50.



## **МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, КИБЕРНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПАРАТГОРМОНА**

**R. Ebert, Германия**

Паратгормон (PTH) - полипептидный гормон, состоящий из 84 аминокислот, синтезирующийся главными клетками паращитовидных желез. Регулирует секрецию PTH уровень кальция в плазме крови посредством кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), таким образом, гиперкальциемия уменьшает секрецию PTH, гипокальциемия - увеличивает ее. Основными органами-мишенями PTH в организме являются почки и кости. PTH оказывает прямое действие на остеобласты и остециты, а также на тубулярные клетки почек через рецептор PTH1 типа (PTH1R) экспрессируемого данными клеточными структурами. В свою очередь на остеокласты действие PTH опосредованное. PTH1R представляет собой G-протеин-связывающий рецептор. Связывание PTH с этим рецептором активирует классические сигнальные пути, такие как аденилатциклаза, цАМФ, фосфорилирование протеинкиназы A, а также фосфолипазно-протеинкиназный каскад. PTH может увеличить как костную резорбцию, так и костеобразование, что зависит от дозы и времени его воздействия: продолжительно высокий уровень PTH оказывает катаболический эффект, в то время как интермиттирующий низкий уровень PTH имеет анаболический эффект. Посредством повышения генно-опосредованной остеобластической регуляции через *runx*-связанный фактор транскрипции 2 (Runx2), остеокальцинищелочнуюфосфатазупрерывистаястимуляцияosteобластовPTHуменьшает скорость апоптоза и повышает способность данных клеток к дифференцировке. Ингибитор дифференцировки остеобластов склеростин подавляется PTH. Продолжительное воздействие PTH на остеобласты повышает экспрессию и секрецию лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), обладающего резорбтивным действием посредством стимуляции дифференцировки и активности остеокластов. В почках PTH увеличивает реабсорбцию кальция из мочи и стимулирует экспрессию 1 $\alpha$ -гидроксилазы, которая способствует превращению 25-гидроксивитамина D3 в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D3, увеличивающий резорбцию кальция в кишечнике. Уровень кальция в крови поддерживается посредством прямого влияния PTH на реабсорбцию и абсорбцию кальция в почках и кишечнике и опосредованно через воздействие на костную ткань.

## MOLECULAR BIOLOGY, CYBERNETIC CONTROL AND SIGNALING PATHWAYS OF PTH

R. Ebert, Germany

Parathyroid hormone (PTH), a polypeptide hormone comprising of 84 amino acids, is synthesised in the chief cells of the parathyroid glands. Calcium concentration in the blood plasma regulates the secretion of PTH via the calcium sensing receptor (CaSR): high serum calcium levels diminish while low levels increase PTH secretion. The main targets of PTH in the body are the kidneys and the bones. The bone-forming osteoblasts and their terminally differentiated offspring, the osteocytes, as well as the tubular cells of the kidney express the PTH receptor type 1 (PTH1R) in high amounts and are thus direct target cells of PTH, while the bone-resorbing osteoclasts are indirectly affected by PTH. The PTH1R is a G-protein-coupled receptor and binding of PTH to this receptor activates the classical signalling pathways as adenylate cyclase / cyclic AMP (cAMP) formation / protein kinase A phosphorylation pathway as well as the phospholipase / protein kinase cascade. Additionally, non-classically beta-arrestins are recruited to the cell membrane, which diminish cAMP formation and stimulate Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) 1/2 phosphorylation. PTH can increase bone resorption and bone formation depending on the dose and time frame of action: a continuous high PTH level has catabolic, while a low intermittent PTH level has anabolic effects. Intermittent stimulation of osteoblasts with PTH decreases their apoptosis rate and increases their differentiation capacity by upregulating genes mediating osteoblastic differentiation as the *runx-related transcription factor 2 (Runx2)*, *osteocalcin* and *alkaline phosphatase*. Inhibitors of osteoblastic differentiation as *sclerostin* are downregulated by PTH. In contrast, continuous treatment of osteoblasts with PTH increases the expression and secretion of *receptor activator of nuclear kappa B ligand (RANKL)*, which acts on the bone-resorbing osteoclasts by stimulating their differentiation and activity, leading to bone loss. In the kidneys PTH increases the reabsorption of calcium from the urine and stimulates the expression of 1 $\alpha$  hydroxylase, which hydroxylates 25-hydroxyvitamin D3 to the active hormone 1,25-dihydroxyvitamin D3. The active hormone increases the resorption of calcium in the intestine. Overall, the concentration of serum calcium is enhanced via indirect effects of continuous PTH treatment on bone and direct effects of PTH on calcium absorption and reabsorption in the intestine and the kidneys, respectively.

### Literature

1. Silva BC, Bilezikian JP. (2015) Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol.* 22:41-50.
2. Henry HL. (2011) Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25(4):531-541.



## **ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**В.Ю. Ряснянский, Россия**

Ухудшение функции почек обычно сопровождается усилением активности паращитовидной железы. Это повышение активности может быть как адаптивным так и дисадаптивным ответом на прогрессию хронической болезни почек (ХБП).

Процесс развития вторичного гиперпаратиреоза (вГПТ) при ХБП можно разделить на несколько этапов:

1. Снижение массы действующих нефронов и способности почек выводить фосфаты, активация фосфатурических механизмов (ранние стадии ХБП), повышение фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) и других фосфатонина, снижение синтеза кальцитриола.
2. Декомпенсация фосфатурических механизмов, что проявляется в повышении фосфора и ПТГ (при СКФ 30 - 45 мл/мин).
3. Хроническая стимуляция паращитовидных желёз и развитие резистентности паращитовидной железы к физиологическим супрессорам (кальцию, кальцитриолу и FGF-23).
4. Рефрактерный (третичный) гиперпаратиреоз.

Среди факторов, влияющих на течение вГПТ при ХБП, следует выделить роль гиперфосфатемии, снижение чувствительности ПЩЖ к супрессорам, развитие остеодистрофии и сосудистой кальцификации, невозможность точной интерпретации повышенного уровня иПТГ (аккумуляция окисленных форм ПТГ и С-форм (7-84ПТГ)). В результате конечное воздействие ПТГ на органы мишени редуцируется, данные обсервационных исследований показывают нелинейные взаимосвязи ПТГ и летальности, целевой уровень в различных национальных рекомендациях представлен широким разбросом значений иПТГ.

Комбинация факторов ассоциирующихся с патогенезом вГПТ при ХБП и летальностью объединяется термином - синдром минерально-костных нарушений при ХБП. Но и этого оказывается недостаточно, поскольку внутри этого синдрома требуется выделение отдельных групп (фенотипов), которые отличаются рисками неблагоприятных исходов и терапевтической тактикой.

## SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

V.Y. Ryasnyanskiy, Russia

Parathyroid function generally increases along with the decline in kidney function. This increasing may be an adaptive and maladaptive response to deteriorating renal function.

Development of secondary hyperparathyroidism (SHPT) can be divided for some stages:

1. Lowering of nephrons mass and renal capacity to excrete phosphorus, activation phosphaturia mechanisms, raising FGF-23 and other phosphatonins, reduction calcitriol synthesis (early CKD);
2. Decompensation phosphaturia mechanisms, raising phosphorus and PTH (GFR 30-45 ml/min);
3. Chronic parathyroid gland stimulation and development resistance to FGF-23, vitamin D and  $\text{Ca}^{2+}$  negative feedback
4. Refractory (tertiary) hyperparathyroidism

There are some important factors that interfere in chronic kidney disease (CKD) and SHPT: hyperphosphatemia, parathyroid gland resistance, osteodystrophy, calcification and problems with PTH assay interpretation (accumulations of non-(1-84) PTH and oxidized PTH forms). As a result the end-organ action of PTH is reduced in CKD, observational data show non-linear relationships between PTH and mortality, and the PTH target ranges in different guidelines are not consistent.

Combination of factors associated with pathogenesis SHPT and an increased mortality rate is consolidated as CKD – mineral bone disorder (CKD-MBD). To estimate risks and choose treatment modality of different combinations CKD-MBD parameters we should classify patients within naturally occurring CKD-MBD groups (phenotypes).



## **ОСТЕОПОРОЗ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

**S. Scharla, Германия**

Остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся нарушением костной прочности, ассоциированное с высоким риском переломов. Костная прочность включает 2 основных компонента: костная плотность и костное качество (Kleerekoper 2013). Типичными остеопоротическими переломами являются вертебральные переломы/деформации, переломы костей запястья, плеча, бедра. Количество случаев переломов при остеопорозе увеличивается с возрастом. Частота выявления морфометрического перелома позвоночника у европейцев старше 50 лет была 10,7/1000 и 5,7/1000 лиц в год у женщин и мужчин соответственно (EPOS group 2002). В 2010 году в Германии насчитывалось 144,090 человек госпитализированных в связи с переломом бедра. Такое количество случаев подчеркивает вклад остеопороза в здоровье возрастного населения.

При наличии типичного остеопоротического перелома, диагноз остеопороза должен быть подтвержден определением минеральной плотности кости (МПК) также должны быть исключены другие случаи переломов. Лабораторное обследование является неотъемлемой частью диагностики заболевания. В отдельных случаях проводится костная биопсия. Риск остеопоротического перелома может быть заранее оценен посредством совокупности клинических факторов риска (возраст, пол, семейный анамнез, вес, сопутствующие заболевания, прием препаратов, и др.). Измерение минеральной плотности кости при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволит точнее оценить риск переломов. Для постановки диагноза рассматривают величину ниже 2,5 стандартных отклонений по Т-критерию. Однако в случае наличия высокого риска переломов (например при терапии стероидами) возможно увеличение границ порогового значения. Маркеры костного ремоделирования могут дать дополнительную информацию. При подозрении наличия перелома позвоночника (боли в спине, снижение роста) должны использоваться рентген, МРТ или КТ. В большинстве случаев для назначения терапии оцениваются факторы риска, наличие переломов и значения МПК.

Лечение остеопороза включает советы по образу жизни (питание, физическая активность), устранение болевого синдрома и специфическое антиостеопоротическое лечение. На сегодняшний день доступно большое количество антирезорбтивных препаратов, снижающих риск перелома позвоночника на 70-80%, перелома бедра на 50%. К ним относятся бисфосфонаты (алендронат, ризендронат, золедронат, ибадронат), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и деносуаб. Анаболическим действием



в отношении костной ткани обладает терипаратид. Стронция ренелат оказывает комплексный эффект. Выбор препарата зависит от ценовой категории, оказываемых побочных эффектах, пути введения (переральный или парентеральный) и активности заболевания.



## **OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS, CLINIC, AND TREATMENT**

**S. Scharla, Germany**

Osteoporosis is skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture. Bone strength reflects the integration of two main features: bone density and bone quality (Kleerekoper 2013).

Typical osteoporotic fractures are vertebral fractures/deformities, wrist fractures, humerus and hip fractures. The incidence of osteoporotic fractures increases with age. In Europeans with an age of > 50 years, the incidence of morphometric vertebral fractures was 10.7/1000 person years in women and 5.7/1000 person years in men (EPOS group 2002). In Germany, the number of hospital discharges for hip fracture was 144,090 in 2010. These numbers underscore the importance of osteoporosis for the public health in aging societies.

When typical osteoporotic fractures are present, then the diagnosis osteoporosis should be confirmed by determination of bone mineral density and by the exclusion of other causes for fracture. A laboratory workup is always necessary. Bone biopsy is necessary only in selected cases. Before the occurrence of the first fracture, the risk for osteoporotic fracture can be estimated by clinical risk factors (age, sex, family history, weight, prevalent diseases and medications and others). The measurement of bone mineral density (BMD) by dual X-ray absorptiometry (DXA) adds further information to the fracture risk estimate. A BMD below 2.5 standard deviations under the mean of healthy young population is considered as the threshold for the diagnosis. However, high-risk situations like steroid treatment may indicate a higher BMD threshold. Bone turnover markers may give additional information. Whenever vertebral fractures are suspected (back pain, loss of height), imaging techniques like X-ray, MRI or CT should be employed. Mostly, the necessity for treatment is evaluated using clinical risk factors, fracture prevalence, and bone mineral density.

Treatment of osteoporosis includes life style advice (nutrition, physical activity), pain treatment, and specific antiosteoporotic treatment. Today, there are numerous antiosteoporotic drugs available, which can reduce the risk for vertebral fractures by approximately 70 to 80 % and the risk of hip fractures by 50 %. Bisphosphonates (alendronate, risedronate, zoledronate, ibandronate), selective estrogen receptor modulators (SERMs), denosumab are antiresorptive drugs, whereas teriparatide is an anabolic drug. The mode of action for strontium ranelate is complex. The choice of the drug is dependent on the price, the potential side effects, the way of application (oral versus perenteral) and the disease activity.

Kleerekoper M. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. ASBMR 2013, Rosen CJ, editor, Wiley-Blackwell, 345 – 347

Dr. Stephan Scharla, Practice for Endocrinology, Salinenstr. 8, 83435 Bad Reichenhall, Germany. Email: SScharla@gmx.de



## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАТГОРМОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОТ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА ДО ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ В РАМКАХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

**D. Felsenberg, Германия**

За последние 20 лет значительно увеличилось количество различных антирезорбтивных препаратов для лечения остеопороза. Основным направлением для анаболической терапии этого заболевания является применение паратиреоидного гормона (PTH) или аналогов PTH.

Несмотря на то, что Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) одобрило использование PTH(1-84) для ежедневного подкожного введения в дозе 100 мкг, в некоторых европейских странах этот препарат в настоящее время не используется.

Ежедневное подкожное введение 20 мкг терипаратида, который является аналогом PTH (1-34), приводит к выраженному остеонаболическому эффекту, сопровождающемуся увеличением костной массы, повышением прочности кости (FEA) и уменьшением риска переломов позвоночника на 68%. На молекулярном уровне увеличение активности остеобластов выражается в повышенной экспрессии маркеров костеобразования N-терминального пропептида проколлагена 1 типа (P1NP) и щелочной фосфатазы (AP). Но в то же время наблюдается и увеличение маркеров резорбции костной ткани. Максимальный курс лечения ограничен 24 месяцами. В связи с выраженным остеонаболическим эффектом этот препарат может быть использован для стимуляции заживления переломов в случаях задержки формирования костной мозоли.

Лечение остеопороза PTH в комбинации с антирезорбтивными препаратами иногда оказывается более эффективным, чем использование каждого отдельного препарата. Показанием для этой стратегии является очень тяжелый остеопороз с увеличением числа переломов. Ступенчатая терапия может продлить срок применения терипаратида. Новые публикации показали, что эффективность подкожного введения PTH в дозе 28,3 / 56 µg / один раз в неделю или трансдермального применения препарата, была сравнима с его ежедневными инъекциями.

## **PTH IN CLINICAL USE: FROM OSTEOPOROSIS TREATMENT TO FRACTURE HEALING, SEQUENTIAL AND COMBINATION THERAPY**

**D. Felsenberg, Germany**

The variety of different medications to treat osteoporosis increased in the last 20 years very nicely. We have to differentiate between antiresorptive and osteoanabolic treatments. In this lecture, I will focus mostly on current and future osteoanabolic treatments with parathyroid hormone (PTH) or PTH analoga.

Parathyroid hormone (1-84) injected daily subcutaneously with a dosage of 100µg is not any longer used in some European country whilst this medication is approved from EMA.

Daily subcutaneous injection of 20µg of teriparatide, which is a PTH analoga with 34 amino-acids, results in a strong osteoanabolic effect with increase of bone mass, increase of bone strength (FEA) and reduction of fracture risk (68% of vertebral fractures). On molecular level an increase of osteoblast activity with increased expression of P1NP and AP can be measured. But marker of bone resorption increase as well. The treatment is limited for the use of 24 months only. Because of the osteoanabolic effect this medication can be used to stimulate fracture healing in cases of delay of callus formation.

The osteoporosis treatment with PTH in combination with antiresorptive medications is sometimes more effective than the use of each single medication. The indication for this strategy is given in a few patients with very severe osteoporosis with foudroyant increasing numbers of fractures. Sequential therapy can extend the application period of teriparatide. New publications pointing out that PTH can be injected once weekly (s.c.) in a dosage of 28.3/56µg/week or by transdermal application with the same efficacy compared to daily injections.

### **Literature**

Leder BZ, et al: Lancet. 2013 July 6; 382(9886): 50–56

Muschitz-S, et al. JBMR, 2013 Vol. 28(1):196–205

Ebina K, et al. JBMM 2016

Black D. NEJM 2005;353:555-565

Fuijita T. Calcif Tissue Int 2014;94:170-175



## **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ**

**C. Lange, Германия**

Внутриглазное распределение кислорода и молекулярные медиаторы при прогрессирующей пролиферативной диабетической ретинопатии

Фототрансдукция и интратретиальная нейронная обработка обладают уникально высокой метаболической потребностью в кислороде, которая, как правило, обеспечивается высокоэффективным кровоснабжением сетчатки. Нормальная функция и выживание клеток сетчатки зависят от доставки кислорода. Ишемия сетчатки является основной причиной потери зрения, в том числе при сахарном диабете. Адаптивный тканевой ответ, который защищает от ишемии посредством компенсаторных изменений клеточного метаболизма и перфузии, опосредован молекулярными кислородозависимыми механизмами, в том числе стабилизацией индуцируемых гипоксией факторов транскрипции, которые контролируют экспрессию нижестоящих цитокинов, включая фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС).

Влияние диабетической микроангиопатии на ишемию сетчатки и неоваскуляризацию хорошо известно. Вместе с тем, не определено, в какой степени гипоксия несет ответственность за дисфункцию сетчатки и инициирование адаптивных ответов ткани, в том числе патологической неоваскуляризации при сахарном диабете. Использование оптического датчика кислорода позволило нам безопасно и надежно измерить напряжение кислорода на участках стекловидного тела и на поверхности сетчатки у диабетиков и членов контрольной группы, перенесших операцию на стекловидном теле. Мы обнаружили, что стекловидное тело при диабетической ретинопатии находится в гипоксии, однако мы выявили значительное количество внутриглазного кислорода при пролиферативной диабетической ретинопатии, которое не обнаруживалось у здоровых обследованных.

Мы обнаружили различия в содержании кислорода в «досетчаточных» участках глаза больных сахарным диабетом: высокое содержание кислорода на заднем полюсе, переходные градиенты по направлению к периферии и низкое напряжение кислорода в стекловидном теле. Использование мультиплексного анализа цитокинов в образцах стекловидного тела и плазмы мы обнаружили повышенную концентрацию HIF1 $\alpha$ , Flt3-лиганд, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФРЭС в стекловидном теле больных сахарным диабетом по сравнению с группой контроля. Аналогичные результаты были получены также по

плазме. Эти данные позволяют предположить усиление стимуляции проангиогенных и воспалительных факторов клетками сетчатки под влиянием гипоксии.

В заключение, мы выявили значительный уровень интраокулярного кислорода у больных пролиферативной диабетической ретинопатией. Наши данные согласуются с гипотезой, что ФРЭС индуцирует образование неоваскулярных комплексов в задних отделах сетчатки, которые, несмотря на хорошее кровоснабжение и перфузию, не в состоянии компенсировать гипоксию в центре стекловидного тела. Стимуляция ФРЭС в стекловидном теле может быть следствием гипоксии сетчатки или хронических воспалительных процессов при поздних стадиях пролиферативной диабетической ретинопатии.



## **INTRAOCULAR OXYGEN DISTRIBUTION AND MOLECULAR MEDIATORS IN ADVANCED PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY**

**C. Lange, Germany**

Phototransduction and intraretinal neuronal processing present a uniquely high metabolic demand for oxygen that is normally met by a highly efficient retinal vascular supply. The normal function and survival of retinal cells is vulnerable to deficiencies in oxygen delivery; retinal ischaemia is responsible for major causes of vision loss including diabetes. Adaptive tissue responses that protect against ischaemia by compensatory changes in cellular metabolism and perfusion are mediated by molecular oxygen-sensing mechanisms, including stabilization of hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) that orchestrate the expression of downstream cytokines including vascular endothelial growth factor (VEGF). The impact of diabetic microvascular disease on retinal ischaemia and neovascularization is well established. However, the extent to which hypoxia is responsible for retinal dysfunction and for triggering adaptive tissue responses, including pathological neovascularization in diabetes, is not well defined. Using an optical oxygen sensor we were able to measure the oxygen tension at sites in the vitreous and at the retinal surface safely and reliably in diabetic and control subjects having vitreous surgery. We found that the vitreous in diabetic retinopathy is hypoxic but also identified significant intraocular oxygen gradients in proliferative diabetic retinopathy that were not present in normal controls. We identified differences in pre-retinal oxygen at sites within the eye in subjects with diabetes, with high oxygen tensions at the posterior pole, steep gradients towards the periphery and low oxygen tensions in the vitreous. Using multiplex cytokine analysis on vitreous and plasma samples we found an increased concentration of HIF1 $\alpha$ , Flt-3 ligand, IL-6, IL-8, IP-10 and VEGF in the diabetic vitreous compared to the control vitreous and to the corresponding plasma, suggesting a local upregulation of these proangiogenic and inflammatory factors by cells in the retina upon hypoxia. In conclusion, we have identified significant intraocular oxygen gradients in human subjects with proliferative diabetic retinopathy. Our findings are consistent with the hypothesis that VEGF induces the development of neovascular complexes in the posterior retina that are richly-perfused but nonetheless fail to redress hypoxia in the mid-vitreous. Upregulation of vitreous VEGF may be a consequence of retinal hypoxia or of chronic inflammatory processes in advanced proliferative diabetic retinopathy.



## **СТЕАТОГЕПАТИТ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

**Барышникова Н.В.**

Неалкогольная жировая болезнь печени (стеатогепатит) у больных сахарным диабетом 2 типа является проявлением метаболического синдрома. Отложение триглицеридов в печени приводит к развитию стеатоза. В дальнейшем при прогрессировании патологического процесса (присоединение воспалительного компонента, высвобождение избыточного количества свободных радикалов) развивается стеатогепатит, а затем фиброз и цирроз печени.

Диагностика стеатогепатита складывается из жалоб, анализа наличия предикторов метаболического синдрома, повышения трансаминаз и данных ультразвукового исследования.

Максимально раннее и адекватное лечение метаболических нарушений, приводящих к развитию стеатоза печени, а также восстановление работы данного органа позволит предотвратить развитие необратимых изменений. В комплексной терапии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом рекомендовано использовать гепатопротекторы и препараты метаболического действия. К группе последних относится дибикор (действующее вещество – таурин). Таурин играет большую роль в липидном обмене, способствует нормализации функции клеточных мембран, оптимизации энергетических и обменных процессов, сохранению электролитного состава цитоплазмы (за счет накопления ионов калия и кальция) и др.

Таким образом, назначение дибикора является актуальным в комплексной терапии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа.



## **STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: DIAGNOSTICS, TREATMENT**

**Baryshnikova N. V.**

Non-alcoholic fatty liver disease (steatohepatitis) in patients with diabetes mellitus 2 type is manifestation of a metabolic syndrome. High concentration of triglycerides in a liver tissue leads to development of a steatosis. Further due to progressing of pathological process (inflammatory and oxidative stress) steatohepatitis develops, and then fibrosis and cirrhosis also.

Diagnostics of a steatohepatitis is based on complaints, the analysis of existence of predictors of a metabolic syndrome, increase of ALT and AST and data of ultrasonic research.

The earliest and adequate treatment of the metabolic disorders leading to development of a steatosis of a liver will allow to prevent development of strong changes. In complex therapy of metabolic disorders in patients with diabetes mellitus it is recommended to use hepatoprotectors and medicines with metabolic action (metabolics). The dibikor is from group of metabolics (active ingredient – taurine). Taurine plays a large role in a lipid level, contributes to normalization of function of cellular membranes, optimization of energetic and metabolic processes, etc.

Thus, intake of a dibikor is actual in complex therapy of metabolic disorders in patients with diabetes mellitus 2 type.

## **НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА: ПРОГРЕССИРОВАНИЕ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ДОСТИЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ.**

**R. Landgraf, Германия**

Необходимость национальных рекомендаций на основе доказательной медицины не вызывает никаких сомнений. Цели гайдлайнов заключаются в улучшении лечения пациентов, реализации экономически эффективных стратегий здравоохранения, обеспечении и соблюдению прав и возможностей пациентов, поддержания команды врачей и их пациентов в информированном принятии решений для диагностики и лечения заболеваний. Следование рекомендациям Национального консультативного совета по согласованным действиям в области здравоохранения в Германии, Ассоциации научных медицинских обществ (AWMF) способствовали поддержке и разработке клинических руководств по практической медицине в Германии, начиная с 1995 года. С 1999 года гайдлайны являются обязательным для немецкой системы здравоохранения по закону (SGB V; §137). В отличие от других стран, рассчитывающих на организованные правительством рекомендованные программы, в Германии основную ответственность за развитие основных национальных рекомендаций, финансирование и реализацию их внедрения в практику, берут на себя научные сообщества вместе с немецкой медицинской ассоциацией и Национальной ассоциацией обязательного медицинского страхования. С 2002 года клинические рекомендации высокого качества для лечения диабета были разработаны в научных обществах, организованных под эгидой Ассоциации научных медицинских обществ (AWMF) с координацией Агентства по качеству в области медицины (AZQ) и AWMF. Методологическая оценка качества гайдлайнов оценивается Методическим Руководством по оценке гайдлайнов (DELBI), которые регулируют это в соответствии с AGREE положениями и международной сетью по гайдлайнам G-I-N. Все национальные руководства по клинической практике, имеющие отношение к пациентам сахарным диабетом, соответствуют самым высоким качествам гайдлайнов (S3). Тематика гайдлайнов являются структурированные программы для обучения пациентов: диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, депрессия и ХОБЛ. Все руководства доступны в печатной версии, в приложениях (Apps), в интернете в виде длинных и коротких версий вместе с отчетами, гайдлайнами и короткими информационными брошюрами для пациентов



([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)). Благодаря непосредственному вовлечению членов специализированных медицинских сообществ и организаций, других специалистов и пациентов, короткие информационные буклеты особенно востребованы у пациентов, врачей и других медицинских работников. Однако есть большие проблемы, связанные с рекомендациями высокого уровня: их трудно применить у мультиморбидных больных сахарным диабетом, имеются трудности принятия всех положений, необходимость регулярного обновления гайдлайнов, финансирование, реализация и оценка. Положения руководящих принципов легко доступны, но до тех пор, пока эти руководящие принципы не являются неотъемлемой частью системы лечения пациента во всех направлениях медицинской помощи (ERecords) и не обеспечивают надежного сбора данных для улучшения качества оказания медицинской помощи, ценность гайдлайнов, основанных на фактических данных, в качестве незаменимой поддержки для лечения пациентов и для всей системы здравоохранения можно только предполагать.

Scherbaum WA, Landgraf R, Selbmann HK, Haak T, Ollenschldger G. Diabetes-Leitlinien. Gemeinsames Handeln aller Beteiligten. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft legt den Schwerpunkt auf die Kooperation mit dem Programm for Nationale Versorgungs-Leitlinien. Dtsch Arztebl 2008;205 (33):A1734-6 Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. 20 Jahre rztlche Leitlinien in Deutschland – was haben sie bewirkt? Z. Evid.

Fortbild Qual Gesundheitswesen (ZEFQ) 2014;108:550–559

Prof. Dr. med. Ruediger Landgraf, DDS, Staffelseestr. 6, D-81477 Munchen, 0049.89.579 579 16; [ruediger.landgraf@gmx.de](mailto:ruediger.landgraf@gmx.de)

## **NATIONAL GUIDELINES FOR TYPE 2 DIABETES DEVELOPMENT, DISSEMINATION, IMPLEMENTATION, EVALUATION**

### **R. Landgraf, Germany**

The necessity of evidence-based guidelines are undisputed. Their aims are to improve patient care, implement cost-effective strategies for healthcare, enforce empowerment of patients and support the medical team and their patients in informed decision making for diagnosis and treatment. Following a recommendation of the National Advisory Council for the Concerted Action in Health Care in Germany, the Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) have promoted and supported the development of clinical practice guidelines in Germany since 1995. In 1999 by law guideline development is mandatory for the German healthcare system (SGB V; §137). In contrast to other countries counting on government-organized guideline programs, the scientific societies together with the German Medical Association and the National Association of Statutory Health Insurance are mainly responsible for guideline development, financing and implementation. Since 2002 high-quality clinical practice guidelines for diabetes have been developed by the scientific societies organized under the umbrella of the AWMF and coordinated by the Agency for Quality in Medicine (DZQ) and the AWMF. The methodological quality of the guidelines are assessed by the German Instrument for Methodological Guideline Appraisal (DELBI) which is adjusted the AGREE instrument and the international guideline network G-I-N. All national clinical practice guidelines relevant for diabetic patients correspond to the highest quality classification of guidelines (S3). Guideline topics are: Structured training programs for diabetes, diagnosis and treatment of type 2 diabetes, nephropathy, neuropathy, retinopathy, diabetic foot, heart failure, coronary artery disease, depression and COPD. All guidelines are available in printed versions, as Apps, online in form of long and short versions together with guideline reports, as patient guidelines and short information leaflets for patients ([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)). Due to the direct involvement of the members of specialty societies and patient organizations and other experts, short information leaflets are especially accepted by patients, physicians and other healthcare providers. There are however still major problems with these high level guidelines: their difficult application in multimorbid diabetic patients, the acceptance, the regular update, funding, implementation and evaluation. Rapid-assessment instruments for analyzing the value of guidelines are easily available, but as long as the guidelines are not an integrated part of the patient management systems in all sectors of care (eRecords) and reliable data collection for quality management is still an unsolved problem, the value



of evidence-based national guidelines as an indispensable support for patient care and the health care system can only be assumed.

Scherbaum WA, Landgraf R, Selbmann HK, Haak T, Ollenschläger G. Diabetes-Leitlinien. Gemeinsames Handeln aller Beteiligten. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft legt den Schwerpunkt auf die Kooperation mit dem Programm for Nationale Versorgungs-Leitlinien. Dtsch Arztebl 2008;205 (33):A1734-6 Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. 20 Jahre rztliche Leitlinien in Deutschland – was haben sie bewirkt? Z. Evid.

Fortbild Qual Gesundheitswesen (ZEFQ) 2014;108:550–559

Prof. Dr. med. Ruediger Landgraf, DDS, Staffelseestr. 6, D-81477 Munchen, 0049.89.579 579 16; ruediger.landgraf@gmx.de

## МЕТОДЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

**Н.В. Иванов**

Сахарный диабет 2 типа относится к прогрессирующим заболеваниям, что требует от врача изменения режима и типа сахароснижающей терапии по мере прогрессирования гипергликемии. Это выражается в постепенном переходе от ПССП к комбинированной инсулинотерапии (ПССП + базальный инсулин) и далее к интенсифицированной инъекционной инсулинотерапии (базальный инсулин + аналоги человеческого инсулина или + а ГПП-1). Использование инсулинов ультракороткого действия в процессе интенсификации терапии показало себя как высокоэффективный метод преодоления гипергликемии. Поэтапное введение в схему сахароснижающей терапии 1 инъекции прандиального инсулина на главный прием пищи способствует достижению компенсации диабета на длительный период. Ряд когортных исследований таких режимов инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 2-го типа показал относительную кардиобезопасность такого лечения по сравнению с интенсификацией обычными человеческими инсулинами. Данное лечение приводит к снижению риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (ОР 0.64). Однако данный тип терапии увеличивает риск гипогликемий и негативно влияет на вес пациентов, способствуя прогрессированию ожирения у тучных больных, которым зачастую требуются высокие дозы инсулина. Данные нежелательные эффекты, возможно, избежать совместным применением базального пролонгированного инсулина и прандиального а ГПП-1. Как показал ряд исследований, данный вид лечения по сравнению со стандартной интенсифицированной инсулинотерапией способствует снижению массы тела, снижению риска гипогликемий и уменьшению количества инъекций препаратов. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация базальный инсулин + аГПП-1 является оптимальным режимом интенсификации инсулинотерапии для пациентов с выраженным ожирением, для которых традиционная интенсифицированная инсулинотерапия была бы нежелательна из-за риска прибавки массы тела.



## **INTENSIFICATION OF INSULIN THERAPY**

**N.V. Ivanov**

Type 2 diabetes is a progressive disease that requires changes in antidiabetic therapy upon progression of the disease. This results in a gradual transition from oral antidiabetic drugs (OAD) to a combination of basal insulin with OAD and further to intensive insulin therapy (basal insulin + analogues of human insulin or + GLP-1-antagonists). Using ultra-short acting insulins in intensive insulin therapy proved to be a highly effective method to overcome hyperglycemia. Gradual introduction of prandial insulin injections starting with single injection with main meal contributes to long-term diabetes compensation. Several cohort studies of these insulin regimens in patients with type 2 diabetes showed a relative cardiac safety of this treatment compared to intensification of insulin therapy with conventional human insulin. This treatment reduces the risk of fatal and non-fatal myocardial infarction and acute stroke (RR 0.64). However, this type of therapy increases the risk of hypoglycemia and affects patient's body mass, contributing to the progression of obesity. These unwanted effects may be avoid using combination of basal insulin with prandial GLP-1-agonist. As shown by a number of studies, this type of treatment compared with standard intensive insulin therapy reduces body weight and risk of hypoglycemia and requires fewer injections. Thus, it can be concluded that the combination of basal insulin with aGLP-1-agonist is the optimal mode for intensification insulin therapy in obese patients.



## **СПЕЦИАЛИСТЫ, ЗАНИМАЮЩИЕСЯ ОБУЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ – ГЛАВНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛИЦА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

**R. Schiel**

Для того, чтобы гарантировать оптимальный метаболический контроль с предупреждением долгосрочных осложнений и улучшения качества жизни, пациенты сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа нуждаются в комплексной терапии. Для достижения гликемии, близкой к нормальным значениям, необходимо соблюдать достаточно разнообразную диету без серьезных ограничений, проводить частый самоконтроль метаболизма и уметь самостоятельно изменять дозы инсулина, иногда дозы пероральных противодиабетических препаратов. Кроме того, обучение пациента является необходимым первостепенным условием для предотвращения серьезных побочных эффектов лечения, таких как развитие кетоацидоза у больных сахарным диабетом 1 типа, гипогликемии и синдрома диабетической стопы при обоих типах диабета. В Германии пациенты с сахарным диабетом получают эти навыки во время участия в структурированном лечении и в обучающих программах (STTP). Уже более 30 лет структурированное лечение и обучающие программы (STTP) являются важным компонентом лечения сахарного диабета. В контексте образования пациента STTP являются международно признанными и жизненно важными компонентами лечения с четкой целевой структурой. Как правило, в STTPs главное содержание, цели, методы и дидактические стратегии описаны в учебных программах, материалах как для преподавателей, так и для участников. Обучение пациентов представляет большие трудности. Содержание программ зависит от типа диабета, особенностей терапии, возраста пациентов, личных способностей и индивидуальной мотивации. Все эти факторы должны учитываться в разработке этих программ. В связи с этим, в одну программу не рекомендуется включать пациентов с различными типами заболевания (например, СД 1 и 2 типа), с различной терапией (например, пациентов на инсулинотерапии и без нее), или со значительным различием знаний о своём заболевании, разными навыками и в разных возрастных категориях (например, «молодежь с СД» – “diabetic youths” и пожилые пациенты с СД – “diabetic seniors”). Эффективность структурированного лечения и обучающих программ подробно изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях и когортных изучениях. На основании этих результатов Немецкая Диабетическая Ассоциация (Deutsche Diabetes-Gesellschaft [DDG]) дает сертификат («Одобрено DDG»). ко всем программам, которые отвечают определенным критериям по эффективности и критериям доказательной медицины (<http://www.deutsche-diabetes->



esellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Zertifizierung/Schulungsprogramme/Liste\_anerkannter\_Schulungs-\_und\_Behandlungsprogramme\_DDG\_2016\_1.pdf, 02.03.2016

Обучением пациентов с сахарным диабетом занимаются высоко подготовленные компетентные специалисты, обладающими современными знаниями по СД и умеющими эффективно обучать пациентов. Для того, чтобы стать хорошим преподавателем по обучению пациентов специалисты в области здравоохранения должны пройти специальный тренинг. Согласно этим тренировочным программам, специалисты должны последовательно изучить теоретические и практические навыки и дидактические материалы, после чего следует прохождение учебной программы Немецкой Диабетической Ассоциации- DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/weiterbildung/diabetesberaterin-ddg.html~~HEAD=pobj>, 02.03.2016).

Уже более 25 лет Немецкая Диабетическая Ассоциация ( DDG) способствует разработке учебных программ, стандартов, учебных модулей по диабету, созданию дидактических материалов. В Германии под эгидой DDG существуют различные центры, предлагающие учебные курсы (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/weiterbildung/diabetesberaterin-ddg/kurstermine.html~~HEAD=dobj~~number=plural>, 02.03.2016).

## **DIABETES EDUCATORS – KEY PLAYERS IN DIABETES TREATMENT**

**R. Schiel**

To guarantee an optimal metabolic control with the prevention of long-term complications and best quality of life patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus need a complex therapy. Flexible diet without major restrictions, frequent metabolic self-monitoring and self-adaption of insulin dosages, sometimes also of oral antidiabetic drugs are necessary to establish near normoglycaemia. Moreover, patient education is a prerequisite for avoiding major side effects of therapy like ketoacidosis in type 1 diabetes and hypoglycaemia of foot complications in both types of diabetes. In Germany, patients with diabetes mellitus learn these skills during participation in structured treatment and teaching program (STTP). Since more than 30 years participation in a STTP is an essential component of diabetes therapy. In the context of patient education the STTP is an international accepted and vital intervention with a targeted structure. Usually, in STTPs' the central core contents, goals, methods and didactic strategies are described in a curriculum and materials or tools for the educators and participants. Patient education is described as a complex intervention. The content of a STTP depend on the type of diabetes, form of therapy, age, abilities, and motivation of an individual. As a consequence the STTP must take these various influencing factors into account. Therefore it is not advisable to include in the STTP patients with different forms of the illness (e.g. type 1 and type 2 diabetes), different forms of therapy (e.g. with and without insulin therapy), or widely varying background knowledge, skills, or ages (e.g. "diabetic youths" and "diabetic seniors").

The effectiveness of STTPs' has been studied extensively in randomized controlled trials and cohort studies. Based on these results the German Diabetes Association (Deutsche Diabetes-Gesellschaft [DDG]) gives a certificate ("Approved by the DDG") to all the STTPs' which fulfill the specific criteria for effectiveness and evidence ([http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Zertifizierung/Schulungsprogramme/Liste\\_anerkannter\\_Schulungs-\\_und\\_Behandlungsprogramme\\_DDG\\_2016\\_1.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Zertifizierung/Schulungsprogramme/Liste_anerkannter_Schulungs-_und_Behandlungsprogramme_DDG_2016_1.pdf), 02.03.2016).

### **Diabetes educators**

Diabetes education is a specialty and requires knowledge and competence at an advanced level if it will be delivered effectively to patients. Training of the health care professionals is required to enable them to be effective diabetes educators. Within these training programs theoretical and practical skills have to be learned, didactic methods must be trained and



all in all, the programs followed a curriculum of the DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/weiterbildung/diabetesberaterin-ddg.html>, 02.03.2016). Since more the 25 years the DDG has facilitated the development of curriculum, standards, diabetes education modules, didactic materials. In Germany under the auspices of the DDG there are different centers offering the training courses (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/weiterbildung/diabetesberaterin-ddg/kurstermine.html>, 02.03.2016).

## ОСТЕОИММУНОЛОГИЯ И ОСТЕОПОРОЗ

Кузнецова А.В., Россия

Остеопороз (ОП) является заболеванием, которое характеризуется низкой минеральной плотностью и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенному риску переломов, росту заболеваемости и смертности. Хотя ОП преимущественно встречается у женщин в постменопаузе, в настоящее время хорошо известно, что системная потеря костной массы является общим признаком, характерным для различных метаболических, эндокринных и воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, хронические обструктивные заболевания легких и др. Исследования последних лет выявили иммунные механизмы, лежащие в основе повышенной резорбции остеокластов и нарушенного формирования остеобластов.

Термин «остеоиммунология» впервые был предложен Аарон и Чойв 2000 году. Основные успехи в этой междисциплинарной области исследований привели к раскрытию молекулярных механизмов, а также различных цитокинов и сигнальных путей, участвующих в регулировании взаимодействия между иммунными клетками и клетками костной ткани.

Ключевую функциональную связь между иммунной и костной системой осуществляют рецептор-активатор ядерного фактора-кБ (RANK), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора-кБ (RANKL) и растворимый остеопротегерин (OPG). Роль этих медиаторов воспаления, относящихся к классу фактора некроза опухоли (TNF), заключается в регуляции остеокластогенеза в процессе костного ремоделирования. В норме костное ремоделирование является обязательным условием для поддержания прочности и целостности костей, чрезмерное производство воспалительных медиаторов оказывает аутокринное, паракринное и эндокринное сигнальное воздействие на состояние костной ткани с увеличением резорбции на местном и системном уровне. Кроме RANKL на остеокластогенез и активацию иммунной системы оказывают влияние одни и те же цитокины - интерлейкины (IL-1, IL-4, IL-6, IL-18), факторы транскрипции и ко-стимулирующие молекулы. Как выяснилось в последние годы, помимо обеспечения резорбции костной ткани, остеокласты также воздействуют на дифференцировку предшественников остеобластов, регулируют транспортировку гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в кровь, принимают участие в иммунном ответе и секретируют цитокины, которые регулируют их собственные функции и функции



других клеток в иммунных и воспалительных реакциях. Остеобласты участвуют в регуляции кроветворения, образования клеток иммунной системы, благодаря способности продуцировать гранулоцитарный, макрофагальный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий факторы (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), фактор стволовых клеток (SCF) и другие цитокины.

В настоящее время бисфосфонаты остаются препаратами выбора терапии ОП. Исследования в области остеоиммунологии открывают перспективы развития новых стратегий для уменьшения потери костной массы при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Принимая во внимание взаимосвязи между иммунной и костной системой, ингибиторы RANKL, антагонисты рецептора IL-1, ингибиторы TNF представляются новой потенциальной возможностью лечения ОП.

## OSTEOIMMUNOLOGY AND OSTEOPOROSIS

Kuznetsova A.V., Russia

Osteoporosis (OP) is a disease characterized by low bone mineral density and microarchitectural changes with increased susceptibility to fractures, resulting in significant morbidity and mortality. Although OP predominantly affects postmenopausal women, it is now well known that systemic bone loss is a common underlying feature of different metabolic, endocrine and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, celiac disease, chronic obstructive pulmonary disease, and others. Investigations of OP as a complication of chronic inflammatory conditions revealed immune mechanisms behind the increased osteoclast bone resorption and impaired osteoblast bone formation.

The term 'osteimmunology' was first used in the year 2000 as Aaron and Choi were highlighting the interdigitate communication between the immune and skeletal systems especially observed in autoimmune and other inflammatory. Major advances in the interdisciplinary research led to the disclosure of molecular mechanisms, as well as various cytokines and signaling pathways involved in the regulation of the interaction between immune cells and bone cells.

A key functional connection between the bone and the immune system carry a receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK), receptor activator of nuclear factor ligand- $\kappa$ B (RANKL) and osteoprotegerin soluble (OPG). These mediators of inflammation belong to the class of tumor necrosis factor (TNF), their role is in the regulation of osteoclastogenesis in bone remodeling process. Normally, bone remodeling is a prerequisite for maintaining the strength and integrity of bones, excessive production of inflammatory mediators has autocrine, paracrine and endocrine signaling effect on bone status with an increase in bone resorption at the local and systemic levels. Furthermore RANKL, on osteoclastogenesis and activation of the immune system is influenced by the same cytokines - interleukins (IL-1, IL-4, IL-6, IL-18), transcription factors and co-stimulatory molecules. As revealed in recent years, in addition to providing bone resorption, the osteoclasts also affect the differentiation of osteoblast precursor, regulate transportation of hematopoietic stem cells from bone marrow into the blood, are involved in immune responses and secrete cytokines that regulate their own function and the function of other cells in immune and inflammatory responses. Osteoblasts are involved in the regulation of hematopoiesis, immune cell formation, due to the ability to produce granulocyte, macrophage and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors



(G-CSF, M-CSF, GM-CSF), stem cell factor (SCF) and other cytokines.

Bisphosphonates are currently the drugs of choice OP therapy. Researchs in the field of osteoimmunology open prospects for the development of new strategies to reduce bone loss in inflammatory and autoimmune diseases. Considering the relationships between the immune system and bone, inhibitors of RANKL, receptor antagonists of IL-1, TNF inhibitors are a new potential for treatment of OP.



## **МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Мазуренко С.О., Старосельский К.Г., Енкин А.А., Васильев А.Н., Самохвалова Н.А., Соин П.В.**

**Цели исследования:** Хроническая болезнь почек на терминальной стадии почти всегда сопровождается нарушением функции околощитовидных желез. В нашем исследовании была поставлена задача изучить активность околощитовидных желез у пациентов с хронической болезнью почек на этапах от подготовки к заместительной почечной терапии и на фоне длительной терапии гемодиализом.

**Материалы и методы исследования:** Всего обследовано 515 пациентов: 260 мужчин и 255 женщин. Все пациенты были разделены на две основные группы: больные ХБП 5 стадии до получения заместительной терапии; больные ХБП получавшие лечение гемодиализом (ГД) различные сроки. У всех пациентов определяли уровень интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) плазмы крови. Также у всех пациентов были оценены показатели минеральной плотности костей (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Результаты исследования:** Показатели иПТГ в пределах лабораторной референтной нормы были выявлены у 10% больных с ХБП 5 стадии перед началом заместительной терапии, у 9,2% больных, получающих лечение гемодиализом. Повышение иПТГ в 4 и более раза, по отношению к верхней границе лабораторной референтной нормы, было выявлено у 68,6% в группе больных до начала заместительной терапии, у 75% пациентов получающих лечение гемодиализом. Во всех группах мужчины имели более низкие показатели иПТГ, а женщины, соответственно более высокие. У пациентов, получающих лечение гемодиализом выявлена достоверная зависимость от продолжительности лечения ( $r=+0,27$ ;  $p<0,001$ ). Во всех группах неспецифическая фосфатаза (ЩФ) демонстрировала положительную зависимость от показателей иПТГ. Было отмечено, что показатели активности ЩФ превышали нормальные при значениях иПТГ в 4 и более раз выше верхней границы лабораторной референтной нормы.

Корреляционный анализ показал, что в группе больных с ХБП до начала гемодиализа, иПТГ отрицательно влиял только на показатели МПК костей предплечья ( $r=-0,24$ ,  $p<0,001$ ). У пациентов, получающих лечение гемодиализом иПТГ отрицательно коррелировал с критерием Z всех исследованных отделов скелета. Однако наиболее выражено эта корреляция проявлялась в отношении минеральной плотности костей предплечья.



**Выводы:** Паратиреоидный гормон является принципиальным регулятором костного обмена у больных с ХПН, но превышение его содержания в плазме крови в четыре и более раз сопровождается значительным повышением активности щелочной фосфатазы, отражающей высокий костный обмен. Повышенная активность околощитовидных желез отрицательно сказывается на показателях минеральной плотности больных получающих лечение гемодиализом.

## MULTICENTER STUDY OF PARATHYROID GLAND DYSFUNCTION AND CHANGES IN BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE

Mazurenko SO, Staroselsky KG, Enkin AA, Vasiliev AN, Samohvalova NA, Soin PV

**Objectives:** Chronic kidney disease in the terminal stage is almost always accompanied by a dysfunction of the parathyroid glands. The goal of our study was to evaluate the activity of the parathyroid glands in patients with chronic kidney disease at the stage of preparation for renal replacement therapy and after long-term hemodialysis.

**Materials and Methods:** The study included 515 patients: 260 men and 255 women. All patients were divided into two groups: patients with CKD stage 5 before receiving replacement therapy; CKD patients had been treated with hemodialysis (HD) for different periods of time. We determined level of intact parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase (ALP) in blood plasma of all included patients. Also, bone mineral density (BMD) indexes were evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry in all patients.

**Results:** iPTH within the laboratory reference intervals were detected in 10% of patients with CKD stage 5 before the start of replacement therapy and in 9.2% of patients receiving hemodialysis. Increase in iPTH by 4 or more times compared to the upper limit of the laboratory reference interval was detected in 68.6% of patients before the initiation of treatment and in 75% of patients treated with hemodialysis. In all groups, men had lower iPTH levels compared to women. Patients receiving hemodialysis revealed significant dependence of iPTH level on the duration of treatment ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,001$ ). In all groups, ALP showed positive dependence on iPTH levels. It was noted that the alkaline phosphatase activity exceeded normal levels in patients who had high iPTH values (by 4 or more times higher than the upper limit of the laboratory reference interval).

Correlation analysis showed that in patients with CKD prior to dialysis, iPTH negatively affects BMD indices of the forearm bones ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,001$ ). In patients receiving hemodialysis iPTH was negatively correlated with the criterion Z of all investigated parts of the skeleton. However, the most pronounced correlation was demonstrated for BMD of the forearm.

**Conclusion:** Parathyroid hormone is the principal regulator of bone metabolism in patients with chronic renal failure, but the excess of its content in blood plasma by four or more times is accompanied by a significant increase in alkaline phosphatase activity, reflecting the high bone turnover. Increased parathyroid glands activity has negative impact on the bone mineral density in patients receiving hemodialysis.



## РЕДКИЕ ФОРМЫ ГИПОГОНАДИЗМА

### U. Plöckinger, Германия

Гипогонадизм может быть вызван врожденными нарушениями метаболизма (ВНМ), в частности, при сочетании дисфункции эндокринной системы и полисистемного поражения, например, с неврологическими, мышечными нарушениями и / или патологией печени.

Благодаря прогрессу медицины, пациенты с ВНМ стали доживать до взрослых лет. Гипогонадизм является одной из наиболее частых проблем у взрослых с ВНМ. Таким образом, настоятельно рекомендуется скрининг по выявлению гипогонадизма для обеспечения адекватного полового развития, профилактики задержки роста, замедления возрастной потери костной ткани и проблем, связанных с психосоциальными аспектами.

Патофизиология гипогонадизма при ВНМ мало изучена. Известно три механизма, влияющих на метаболизм гормонов:

1) разрушение структуры железы посредством прогрессивного накопления токсичных веществ, таких как железо при гемохроматозе или ацерулоплазминеми, цистеин при цистинозе или сложных молекул, таких как

сфинголипиды, гликоген, галактоза, аномальные гликозилированные соединения, или длинноцепочечные жирных кислоты;

2) прямое или косвенное нарушение доступности энергии, необходимой для синтеза гормонов или высвобождения гормона (как при расстройствах дыхательной цепи);

3) нарушения биосинтеза гормонов в органеллах или транспортирования гормонов к органам-мишеням (VantyghemMC, OJRD 2012).

1) Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма при гемохроматозе составляет 10-15%. Он формируется на поздних стадиях болезни, чаще у мужчин, чем у женщин. Однако при вторичном гемохроматозе (наследственные анемии, такие как талассемия, серповидно-клеточная анемия) гипогонадизм встречается часто, что может быть связано с накоплением железа в гонадах, гипофизе или гипоталамусе. Назначение заместительной терапии должно учитывать дефицит других гормонов (в основном, гормона роста) и избегать эстроген-индуцированного увеличения связывания белков. У мужчин заместительная терапия препаратами тестостерона должна учитывать возможность развития гепатоцеллюлярной карциномы. Галактоземия является не столь редким нарушением метаболизма галактозы. Несмотря на строгую диету и скрининг новорожденных, отсроченные осложнения, как правило, включают в себя умственную

отсталость, катаракту, недостаточность яичников, т.е. гипергонадотропный гипогонадизм у большинства девочек. Беременность случается крайне редко и может осложняться почечной недостаточностью. При цистинозе отложение цистина и развитие хронической почечной недостаточности имеют большое значение в развитии гипергонадотропного гипогонадизма, который наблюдается от 50% до 75% мужчин в связи с фиброзом и тестикулярной атрофией.

2) Нарушения обмена веществ и энергии. При синдроме Кернс-Сиера митохондриальные расстройства у 20% больных могут быть осложнены развитием гипогонадотропного гипогонадизма. Частью синдрома являются митохондриальные осложнения сахарного диабета во время беременности не вполне ясного патогенеза. У пациентов с болезнью накопления гликогена, как I типа, так и III типа, наблюдается синдром поликистозных яичников без гормональных и биологических нарушений, но выявляются гиперинсулинемия, задержка роста, полового созревания, низкорослость.

3) При болезни Фабри, X-хромосомного наследственного нарушения лизосомального накопления, 89% женщин могут иметь нарушения менструального цикла (или спонтанные выкидыши), несмотря на нормальные анализы при гонадотропной стимуляции; у мужчин часто встречается олиго / астенозооспермия. Врожденные нарушения гликозилирования часто ассоциированы с ускорением тканевого фиброза, который в свою очередь связан с гипогонадизмом.

Беременность может быть затруднительна у пациентов с ВНМ. При фенилкетонурии для предотвращения эмбриопатий необходимо соблюдение строгих диетических ограничений. Беременность представляет существенный риск для матери при галактоземии и митохондриальном сахарном диабете. Кроме того, при большинстве аминокислотопатий или органических ацидуриях степень риска для матери и ребенка неизвестна.

В заключение хотелось бы отметить, что гипо- или гипергонадотропный гипогонадизм может являться частью метаболического заболевания.

Эндокринологи должны быть осведомлены о возможных дополнительных рисках, связанных с заместительной терапией у данных пациентов, и лечение этих больных должно быть осуществлено при тесном сотрудничестве со специалистами в области метаболических заболеваний.



## **RARE AETIOLOGIES OF HYPOGONADISM**

**U. Plockinger, Germany**

Hypogonadism may be related to inborn errors of metabolism (IEM), especially so when an endocrine disorder is associated with multisystem involvement, for example with neurological, muscular and/or hepatic features. Due to medical progress patients with IEM survive into adulthood. Hypogonadism is one of the most frequent complications in adolescence in IEM. Thus screening for hypogonadism to optimize pubertal progress, reduce the impact of growth retardation, later adult bone loss and related psychosocial issues is highly recommended.

Pathophysiology of hypogonadism in IEM is rarely known.

Three mechanisms known to interfere with hormone metabolism may act by 1) destroying the gland structure through progressive accumulation of toxic substances like iron in haemochromatosis or acoeruloplasminaemia, cystine in cystinosis or complex molecules like sphingolipids, glycogen, galactose, abnormal glycosylated compounds, or very long chain fatty acids (VLCFA); 2) directly or indirectly disturbing the energy availability required for hormone synthesis or hormone release (as in respiratory chain disorders) and 3) preventing correct hormone biosynthesis in organelles or hormone transport into the target organ (Vantghem MC, OJRD 2012).

Ad 1) the prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis is 10-15%, it occurs late in the course of the disease and more often in men compared to women. However in secondary hemochromatosis (hereditary anaemias like thalassaemia, sickle cell anaemia) hypogonadism is frequent and may be due to iron accumulation at the gonads, pituitary or hypothalamus. Substitution therapy should take into account the presence of other hormone deficiency (mostly GH) and avoid the estrogen-induced increase of binding proteins. In men testosterone substitution should be carefully considered due to the risk of hepatocellular carcinoma.

Galactosaemia is a not so rare disorder of the galactose metabolism. Despite a strict diet and newborn screening, long-term complications usually include mental retardation, cataracts and ovarian insufficiency i.e. hypergonadotropic hypogonadism in most girls. Pregnancy is extremely rare and may be complicated by renal insufficiency.

In Cystinosis cystin deposition and the resulting chronic renal insufficiency may both be important in the development of hypergonadotropic hypogonadism, due to fibrosis and

testicular atrophy, observed in 50% to 75% of males.

Ad 2) Energy metabolism disorders: Mitochondrial diseases may be complicated by hypogonadotropic hypogonadism with up to 20% of patients in Kearns-Sayre syndrome. In mitochondrial diabetes complications during pregnancies of unknown pathophysiology are part of the syndrome. In patients with glycogen storage disease, both type I and type III, polycystic ovary syndrome without hormonal biological disturbances, except hyperinsulinaemia has been observed, as have been delayed puberty-related growth impairment and short stature.

Ad 3) In Fabry disease, a X-chromosomal inherited lysosomal storage disease, 89% of women may have menstrual disorders (or spontaneous abortions), although gonadotropic stimulation tests were normal in women; oligo/asthenozoospermia is frequently found in males.

In Congenital disorders of glycosylation (CDG), with impaired protein glycosylation in the endoplasmic reticulum and Golgi compartments increased tissue fibrosis has been observed promoting the frequently occurring hypogonadism. Pregnancy may be a problem in patients with IEM. In phenylketonuria strict dietary restrictions are necessary already at conception to prevent severe embryopathy. Pregnancy poses a substantial risk on the mother in galactosaemia and mitochondrial diabetes. In addition in most aminoacidopathies or organic acidurias the risk for mother and child is unknown.

In conclusion hypo- or hypergonadotropic hypogonadism may occur as part of an inborn error of metabolism. The endocrinologist should be aware of the possible additional risks posed by substitution therapy in these patients and close cooperation with specialists in metabolic diseases is necessary to optimize treatment in these patients.



## **ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ**

**Ковалева Ю.В., Россия**

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – клинический синдром, типичным проявлением которого является эпизодическая или стабильная гипергонадотропная аменорея у женщин моложе 40 лет. В структуре первичной аменореи ПНЯ составляет 10–28%, у женщин же с вторичной аменореей ПНЯ встречается в 4–18%.

Согласно современным представлениям, ПНЯ может развиваться вследствие 3-х факторов: 1) снижения фолликулярного пула, 2) ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов и 3) нарушения фолликулогенеза. Однако точная природа преждевременного выключения функции яичников неясна. Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие хромосомные, генные, аутоиммунные, инфекционно-токсические, ятрогенные, психологические факторы, дефекты в структурах гонадотропинов и ферментопатии. Как правило, этиология заболевания остается неизвестной – в структуре заболеваемости доминирует идиопатическая ПНЯ. Генетические факторы предполагаются при агрегации 2-х и более случаев ПНЯ в семье.

Выделяют гистопатологические типы ПНЯ: афолликулярную и фолликулярную формы. При афолликулярной форме наблюдается тотальное истощение фолликулов в яичниках и, следовательно, перманентная потеря их функции. Генетические и хромосомные аномалии являются наиболее известными причинами нарушенного развития половых клеток и их исчезновения. Недостаток миграции половых клеток или дефектная дифференцировка гонадных гребней ведет к формированию яичников в виде тяжей, реже – к снижению числа примордиальных фолликулов. При фолликулярной форме ПНЯ фолликулярные структуры сохранены. Фолликулярная форма может быть представлена оофоритом, яичниками с незначительным количеством или с множественными примордиальными фолликулами.

В настоящее время для оценки овариального резерва используются различные тесты. К первой группе тестов относится определение уровня гормонов на 2 – 3-й день менструального цикла – ФСГ, ингибина В, антимюллерова гормона, эстрадиола.

Особое место в изучении овариального резерва занимают инструментальные методы, позволяющие оценить объем, кровоток, фолликулярный аппарат яичника. К ним относят комплексное ультразвуковое исследование, включая цветное доплеровское картирование, МРТ яичников и лапароскопию с последующей биопсией яичников.



Благодаря разрешающей способности УЗИ можно увидеть антральные фолликулы более 2 мм, при этом их количество является более значимым показателем овариального резерва, чем измерение только объема яичников. Мнения о целесообразности проведения биопсии яичников противоречивы. Большинство специалистов отказываются от биопсии, считая ее выполнение бессмысленным, так как даже наличие фолликулов в яичнике не гарантирует их последующего полноценного развития, если они не отвечают на стимуляцию ФСГ.

Дефицит половых гормонов в возрасте до 40 лет способствует формированию не только разнообразной гаммы вазомоторных и эмоционально-вегетативных изменений, но также является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и снижения минеральной плотности костной ткани. Учитывая, что при ПНЯ отмечается абсолютная недостаточность эстрогенов, использование заместительной терапии препаратами женских половых гормонов следует рассматривать как «первую линию» лечебного воздействия, направленного на восполнение дефицита эстрогенов.

Единственным эффективным методом восстановления фертильности при ПНЯ является ЭКО с использованием донорских ооцитов. Пациенткам с исходно нормальной функцией яичников, которым планируется химио- или лучевая терапия, неизбежно приводящая к потере фолликулярного запаса, целесообразно рекомендовать предварительную криоконсервацию яичниковой ткани или витрификацию ооцитов/эмбрионов с целью сохранения собственного генетического материала.



## **PREMATURE OVARIAN FAILURE**

**Kovalyova Yu.V., Russia**

Premature ovarian failure (POF) – a clinical syndrome, a typical manifestation of which is episodic or stable hypergonadotrophic amenorrhea in women younger than 40 years. In the structure of primary amenorrhea incidence of POF is 10 – 28%, in women with secondary amenorrhea POF occurs in 4 – 18%.

According to modern views, POF can develop as a result of 3 factors: 1) reduction of follicular pool, 2) acceleration of the process of apoptosis and 3) breach of folliculogenesis. However, the exact nature of premature ovarian function finishing is unclear. This condition is described as «a multifactorial syndrome», in the development of which can take part chromosomal, genetic, autoimmune, infectious and toxic, iatrogenic, psychological factors, defects in the structures of gonadotropins and pathology of enzymes function. As a rule, the etiology of the disease remains unknown – idiopathic POF dominates in the structure of morbidity. Genetic factors are assumed to be in the aggregation of 2 or more cases of POF in family.

There are two histopathological types of POF: follicular and afollicular forms. When the afollicular form total depletion of follicles is observed in the ovaries and therefore a permanent loss of its function. Genetic and chromosomal abnormalities are the most common causes of impaired development of germ cells and their disappearance. The lack of migration of germ cells or defective differentiation of gonadal ridges leads to the formation of ovaries in the form of strands, rarely – to a decrease in the number of primordial follicles. When the follicular form follicular structures are preserved. Follicular form can be represented oophoritis, ovaries with few or multiple primordial follicles.

At present, different tests are used to assess ovarian reserve. The first group of test is determining the level of hormones in the 2–3 day of the menstrual cycle – FSH, inhibin B, antimüllerian hormone and estradiol.

A special place in the determination of ovarian reserve is instrumental methods, which allow to estimate the ovarian volume, the number of antral follicles and blood flow. These include comprehensive ultrasound examination including color Doppler mapping, MRI and laparoscopy with ovarian biopsy. Due to the ability of ultrasound resolution we can see the antral follicles of more than 2 mm, while their number is more significant indicator of ovarian reserve than a measurement of ovarian volume only. Opinions on the feasibility of ovarian biopsy are contradictory. Most experts refuse biopsy of ovary consider its execution

meaningless, because even the presence of follicles in the ovary does not guarantee their subsequent full development, if they do not respond to FSH stimulation.

Deficiency of sex hormones in the age of 40 contributes to the formation of not only a diverse range of vasomotor and emotional changes, but it is a leading risk factor for cardiovascular disease and reduce bone mineral density. Taking into account that POF is accompanied by an absolute deficiency of estrogen, the use of replacement therapy with female sex hormones should be considered as a «first line» treatment modality aimed at completion of estrogen deficiency.

The only effective way to restore fertility in patients with POF is IVF with oocytes donation. For patients with normal ovarian function, which is planned to chemotherapy or radiotherapy inevitably leads to a loss of follicular reserve, it is appropriate to recommend a preliminary cryopreservation of ovarian tissue or vitrification of oocytes / embryos in order to maintain their own genetic material.



*Научная сессия молодых ученых*

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФЕКТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫС ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

**М. В. Татаринова, Россия**

**Резюме.** Исследованы стероидные профили мочи методами газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) у 53 женщин с гиперандрогенией без образований надпочечников в возрасте  $27,3 \pm 0,9$  лет (от 18 до 42 лет) и 20 здоровых женщин в возрасте  $33,5 \pm 2,5$  лет, которые составили контрольную группу. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы (21-Г) установлена у 20,7%, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – у 34% пациентов с ГА. Увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона, прегнандиола, прегнантриола (P3), 11-оксо-P3, снижение соотношений  $(\text{THF} + \text{allo-THF} + \text{TNE}) / 11\text{-оксо-P3}$  (меньше 30),  $(\text{THF} + \text{allo-THF} + \text{TNE}) / \text{P3}$  (меньше 3), кортизол/кортизон и кортикостерон/11-дегидрокортикостерон являются информативными признаками дефекта 21-Г по данным ГХ-МС и ВЭЖХ. Увеличение активности 5 $\alpha$ -редуктазы и снижение активности 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа наиболее характерны для СПКЯ.

*Young scientific session*

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND THE 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY: USING THE METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY (GC-MS)**

**M. Tatarinova, Russia**

**Abstract.** Studied steroid profiles of urine by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and high performance liquid chromatography (HPLC) 53 women with hyperandrogenism, without formations of the adrenal glands at the age of  $27.3 \pm 0.9$  years (from 18 to 42 years) and 20 healthy women at the age of  $33.5 \pm 2.5$  years, who constituted the control group. Non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex due to a defect of 21-hydroxylase (21-G) is set at 20.7%, polycystic ovary syndrome (PCOS) in 34% of patients with HA. The increase in urinary excretion of dehydroepiandrosterone, pregnanediol, pregnanetriol (P3), 11-oxo-P3, the reduction ratios (THF+allo-THF+THE)/11-oxo-P3 (less than 30), (THF+allo-THF+THE)/P3 (less than 3), cortisol/cortisone and corticosterone/11-dehydrocorticosterone are informative signs of defect 21-G according to GC-MS and HPLC. Increased activity of 5 $\alpha$ -reductase and decreased activity of 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 is most typical for PCOS.



#### *Научная сессия молодых ученых*

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

**Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В.**

**Цель:** определить влияние эстроген-гестагенных препаратов на течение различных заболеваний щитовидной железы у женщин в пери- и постменопаузе.

**Материалисследования.** Основную группу составили 114 женщин в постменопаузе в возрасте от 45 до 58 лет. В основную группу вошли 39 женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом (ДУНЗ), не получавшие терапию препаратами тироксина и йодида калия и 35 женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), получавших препараты тироксина в дозе от 50 до 100 мкг в сутки. Контрольную группу составили 40 женщин без патологии щитовидной железы. Пациентки основной группы получали лечение 1 мг 17 $\beta$ эстрадиола с 2 мг дроспиренона в течение 12 месяцев постоянном режиме. Противопоказаний к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не имели.

**Методы исследования.** Всем женщинам проводился сбор анамнеза, объективный осмотр, оценка ММИ, осмотр гинеколога. Из лабораторных методов исследования проводились гормональный мониторинг (ЛГ, ФСГ, эстрадиол (Э2), тестостерон (Т), пролактин (Пр), прогестерон (Пг), свТ4, свТ3, ТТГ), титрантител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО); оценка липидного профиля (Хс, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, КА); коагуляционного гемостаза (АПТВ, фибриноген, протромбин, МНО, протеин S, антитромбин – III). Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивался при использовании индукторов агрегации АДФ- 1,25 мкМ, АДФ-0,625 мкМ, АДФ-5 мкМ, адреналином. Изучение МПКТ проводилась при помощи двуэнергетической рентгеновской абсорциометрии (DXA). Исследование щитовидной железы, малого таза, молочных желез (маммография) проводилось до и после лечения МГТ.

**Результаты исследования:** у женщин основной группы после лечения МГТ отмечалось достоверное снижение уровней ЛГ, ФСГ и увеличение уровня Э2 ( $p < 0,001$ ) и Пг ( $p < 0,01$ ), снижение величины ММИ ( $p < 0,001$ ). У женщин основной группы выявлено незначительное повышение уровней свТ4 и свТ3 ( $p < 0,05$ ). Уровень ТТГ достоверно не изменился. У пациенток с АИТ отмечалось снижение уровней титра АТ к ТПО и титра АТ к ТГ ( $p < 0,05$ ). Показаний к изменению доз тироксина у пациенток с гипотиреозом не было. У женщин основной группы наблюдалось снижение уровней об Хс ( $p < 0,01$ ) и ЛПНП ( $p < 0,05$ ),

повышение уровня ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Уровень ТГ находился в пределах нормы. У пациенток с ДУНЗ и АИТ отмечалось незначительное снижение антитромбина III, протеина С ( $p < 0,05$ ), повышение агрегации тромбоцитов с АДФ-5мкМ ( $p < 0,05$ ) в пределах границ лабораторных норм. По данным DXA остеопороз у женщин основной группы выявлен в 18% случаев, а у женщин контрольной группы в 5% случаев. К концу 1-го года лечения отмечался прирост уровня МПКТ у пациенток ДУНЗ и АИТ в области поясничного отдела на 8-9% ( $p < 0,001$ ), в проксимальном отделе бедренной кости от 2,5-2,7% ( $p < 0,001$ ), в костях предплечья от 1,8 – 2,1% ( $p < 0,01$ ). Достоверных изменений показателей МПКТ в шейке бедренной кости на фоне лечения не получено. При повторном УЗИ-сканировании щитовидной железы после лечения МГТ незарегистрировано увеличения её объема и роста узловых образований.

**Вывод:** при отсутствии противопоказаний, целесообразно положительно оценивать применение низкодозированных форм эстроген-гестагенных препаратов для устранения симптомов патологического климактерия у женщин в постменопаузе с заболеваниями щитовидной железы.



### *Young scientific session*

#### **USING LOW-DOSE MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN WOMEN IN PERI- AND POSTMENOPAUSE WITH THYROID DISEASE.**

**Gromova V.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F., Kuznetsova A.V.**

**Objective:** To determine the effect of estrogen-progestin drugs for a various of thyroid diseases in peri- and postmenopausal women.

**Subjects.** The main group consisted of 114 postmenopausal women aged 45 to 58 years. The study group included 39 women with diffuse nodular nontoxic goiter who did not receive therapy with thyroxine and drugs potassium iodide and 35 women with autoimmune thyroiditis, treated with thyroxine medication at a dose of 50 to 100 mg per day. The control group consisted of 40 women without thyroid disease. Patients of the main group were treated with 1 mg 17 $\beta$  estradiol with 2 mg drospirenone in continuous operation for 12 months. Contraindications to the appointment of menopausal hormone therapy (MHT) had not.

**Research methods.** All women performed history taking, physical examination, evaluation of menopausal index, gynecological examination. From laboratory studies conducted hormonal monitoring (LH, FSH, estradiol (E2), testosterone (T), prolactin (Pr), progesterone (Pg), free T3, free T4, TSH), antibody titre to thyroglobulin (TG) and thyroid peroxidase (TPO), evaluation of the lipid profile (C, LDL, VLDL, HDL, TG, AI); coagulation hemostasis (aPTT, fibrinogen, prothrombin, INR, the S protein, antithrombin-III). Vascular-platelet hemostasis was evaluated by using inducers aggregation ADP 1.25  $\mu$ M, ADP 0.625  $\mu$ M, ADP-5  $\mu$ M, epinephrine. BMD study was conducted using a dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Research thyroid, pelvic, breast (mammography) were examined before and after treatment MHT.

**Results:** The women of the main group after treatment MHT noted a significant decrease in LH levels, an increase in FSH and E2 levels ( $p < 0.001$ ) and PG ( $p < 0.01$ ) reduction in the value of menopausal index ( $p < 0.001$ ). In women, the main group showed a slight increase in levels free T4 and free T3 ( $p < 0.05$ ). TSH level was not significantly changed. In patients with autoimmune thyroiditis, a decrease levels of antibody titre to TPO and antibody titre to TG ( $p < 0.05$ ). Indications to change doses of thyroxine in hypothyroid patients did not. The main group women showed reduced levels of cholesterol ( $p < 0.01$ ) and LDL ( $p < 0.05$ ), increased levels of HDL ( $p < 0.05$ ). TG level was within the normal range. Patients with autoimmune thyroiditis and diffuse nodular nontoxic goiter and there was a significant decrease in antithrombin III of, protein S ( $p < 0.05$ ), an increase of platelet aggregation with ADP 5  $\mu$ M ( $p < 0.05$ ). Increasing these parameters was within the range of laboratory standards and



did not have clinical significance. According DXA osteoporosis in women of the main group was detected in 18% of cases and the control group of women in 5% of cases. By the end of the 1st year of treatment was observed BMD levels increase in patients diffuse nodular nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis in the lumbar 8-9% ( $p < 0.001$ ) in the proximal femur from 2.5-2.7% ( $p < 0.001$ ) in the bones of the forearm from 1.8 - 2.1% ( $p < 0.01$ ). No significant changes in the values of BMD at the femoral neck on the background of the treatment received. Repeated ultrasound scan of the thyroid gland after treatment MHT registered increase its volume and growth of nodules.

**Conclusion:** In the absence of contraindications, it is advisable to positively evaluate the use of low-dose forms of estrogen-progestin drugsto relieve symptoms of pathological menopause in postmenopausal women with thyroid disease.



## **ГОРМОНОПРОДУЦИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ – ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА**

**Троик Евгения Борисовна, Россия**

**Опухоли стромы полового тяжа** - составляют 5% от опухолей яичников, 7% злокачественных новообразований яичников. Возникают из элементов стромы эмбриональной гонады (элементы гранулезы, тека клетки, фибробласты, клетки Сертоли и Лейдига). Большинство опухолей вырабатывают гормоны. Эстроген-продуцирующие: гранулезоклеточные опухоли, текома. Андроген-продуцирующие: опухоль из клеток Сертоли - Лейдига (андробластома), липидноклеточные опухоли.

**Гранулезостромальноклеточные опухоли** (гранулезоклеточные, текомы, фибромы). Гранулезоклеточные опухоли (ГКО) – 1-2% доброкачественных, до 10% злокачественных опухолей яичников, 2 формы (взрослая – 95% и детская – 5%). Взрослая форма: женщины в возрасте 15 лет и старше (средний возраст - 50-53 года). Опухоли чаще односторонние, форма округлая, овоидная, почковидная. Капсула четко выражена. Величина образований варьирует от 3-4 мм до 15-20 см (в среднем 10 см диаметром). Внутренняя структура преимущественно солидная или кистозно-солидная, солидные участки нередко имеют желтый цвет, очаговые кровоизлияния и некрозы. В большинстве случаев (в 75-80%) ГКО относят к доброкачественным вариантам, однако гиперэстрогения вызывает преждевременное половое созревание у детей, маточные кровотечения, представляет фактор риска по развитию гиперпластических процессов и рака эндометрия, по заболеванию молочных желез. Гиперплазия эндометрия регрессирует после удаления опухоли. Прогноз благоприятный (10-летняя выживаемость > 90 %), однако могут возникать рецидивы через 5-30 лет и позже после удаления первичной опухоли.

Опухолевые маркеры: эстрогены, тестостерон, ингибин альфа, цитокератин, АМГ (антимюллеров гормон). Не связаны с гранулезоклеточной опухолью: РЭА, СА19-9, СА125 и S100 (использование при карциносаркоме).

**Фиброма** - частота - 9-10 % доброкачественных опухолей яичников, состоит коллагенообразующих фибробластов. Наиболее часто встречается у пожилых людей. Фиброма, как полагают многие исследователи, это текома, которая подверглась волокнистой трансформации. Иногда (особенно при диаметре более 6 см) ассоциируется с синдромом Мейгса (фибромы яичников, правосторонний гидроторакс, асцит). После удаления опухоли гидроторакс и асцит исчезают. Фибротекома - комбинация фибромы и текомы, обобщенный термин для двух близкородственных опухолей.

**Текома** - очень похожа на фиброму, встречается в 3 раза реже, часто продуцирует эстрогены, которые вызывают аномальные маточные кровотечения в любом возрасте (обычно > 40 лет, 65 % после менопаузы), гиперплазию эндометрия или рак. Как правило, опухоль доброкачественная, солидная с пестрым желто - оранжевым внешним видом.

**Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига (андробластомы)** – частота - около 1,5-2% новообразований яичника, средний возраст – 25 – 28 лет. Функциональная активность - гормонопродуцирующие опухоли (вирилизирующие, феминизирующие и инактивные формы). Поражение одного яичника, форма округлая или овальная, размеры от 2 до 18 см, в среднем 5-6 см диаметром. Структура – дольчатая, солидная. Капсула четко выражена. Содержимое – плотное, желтой, оранжевой или оранжево-серой окраски, иногда - мелкие полостные включения. Большая часть продуцирует андрогены, на этапе дефеминизации наступает нарушение менструального цикла, атрофия молочных желез, бесплодие. На этапе мускулинизации - аменорея, развивается вирильный синдром (гирсутизм, барифония, увеличение клитора).

**Лечение опухолей стромы полового тяжа** – хирургическое – удаление опухоли и пожизненное наблюдение. Ведение после операции индивидуально (химо-, гормоно-, лучевая терапия или наблюдение). Отдаленный прогноз благоприятный.



## HORMONE PRODUCING TUMORS OF THE OVARIES - SEX CORD STROMAL TUMORS

Troik E. B, Russia

**Sex cord-stromal tumors** - make up 5% of ovarian neoplasms, 7 - 10% of malignant ovarian neoplasms. Derived from ovarian stroma, itself derived from sex cords of embryonic gonad (predecessor of Sertoli, Leydig, granulosa and theca cells). Most tumors produce hormones. Estrogen-producing: Granulosa cell tumor, thecoma. Androgen-producing: Sertoli-Leydig cell tumor (Androblastoma), hilar cell tumour, lipoid cell tumour. Morphology and clinically evident hormonal activity may go together, but classify based on morphology

**Granulosa cell tumor** - adult (95%) and juvenile (5%) Adult - differentiation towards follicular granulosa cells. Usually women age 15+ years; 75% associated with hyperestrogenism, causes precocious puberty in children, metrorrhagia (bleeding between periods), endometrial hyperplasia / carcinoma (usually well differentiated and superficial) and breast fibrocystic changes in adults. Endometrial hyperplasia regresses after tumor excision. Unilateral ovarian failure > 95% and confined to ovary. Encapsulated with smooth lobulated surface, gray or yellow, solid or cystic with straw colored or mucoid fluid. May resemble cystadenoma; androgenic tumors tend to be large. 10 year survival > 90%; tends to recur locally, up to 20 years later, 5-25% risk of malignancy, cannot predict from histology.

Granulosa cell tumor - juvenile - 5% of ovarian tumors in children. Mean age 13 years, range 0-67 years, 80% occur before age 20 and 97% before age 30. Most prepubertal patients present with sexual precocity due to excessive estrogen production; rarely produce androgens; older patients have non-specific abdominal swelling and pain. Rarely associated with enchondromatosis (Ollier's disease), Mafucci syndrome, abnormal karyotype/ambiguous genitalia.

Tumor markers: serum estrogens, testosterone, inhibin alpha, low molecular weight cytokeratin, follicle-regulatory protein, mullerian inhibitory substance. Negative Stains: EMA, PLAP, CEA, CA19-9, CA125 and S100 (use to distinguish from carcinosarcoma)

**Fibroma** - frequency - 9-10 % of benign ovarian tumors, this is composed of fibrous tissue and resembles fibromata found elsewhere. It is most common in the elderly and accounts for 4-5% of all ovarian neoplasm. The fibroma is believed by many to be a thecoma which has undergone fibrous transformation. It is sometimes associated with Meig's syndrome (ovarian fibromas, right sided hydrothorax, ascites), after tumor excision, hydrothorax and ascites disappear. Fibrothecoma: combined fibroma and thecoma; also a generalized term for these two closely related tumors.

**Thecoma** - very similar to fibroma but more commonly produce estrogen which causes postmenopausal bleeding, menorrhagia, endometrial hyperplasia or cancer. Usually > 40 years old, 65% after menopause, usually benign, solid tumor with variegated yellow - orange appearance, sheets of round to oval cells with pale cytoplasm containing lipid.

**Sertoli-Leydig Cell Tumors (Androblastoma)** - 1% of ovarian neoplasms. Histologic features vary from well-formed Sertoli cell tubules and/or aggregates of Leydig cells to sarcomatous patterns. These tumors occur in women of all ages with peak incidence in the second and third decades - it occurs predominantly in young women. They produce hormones (testosterone, estrogen, corticosteroids). Commonly androgenic, cause defeminization of women manifested as breast atrophy, amenorrhea, and loss of hair and hip fat, to virilization with hirsutism. The tumor is potentially malignant.

**Treatment of Sex cord-stromal tumors** - excision and long term follow up. Postoperative management must be individualized - adjuvant chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy or expectant therapy. Long term prognosis is good.



## **ИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

**Н.В. Иванов**

В настоящее время СПКЯ относится к заболеваниям с неустановленной этиологией и патогенезом. Среди специалистов наиболее популярна «теория инсулинорезистентности». Высказывается предположение, что у женщин с СПКЯ гиперинсулинемия является пусковым механизмом пролиферации клеток теки фолликулов и оказывает супрессивное влияние на процесс овуляции. В свою очередь, стимуляция рецепторов инсулина и ИФР-1 способствует экспрессии ферментов стреоидогенеза: 17 $\beta$ -ГСДГ и 3 $\beta$ -ГСДГ, что приводит к повышению продукции тестостерона и формированию гирсутизма и других признаков вирилизации (акне, алопеции, клиторомегалии, барифонии). Однако данная концепция не объясняет патогенез формирования фиброзной капсулы яичника, развития опухолей яичников (лейдигом, теком и пр.) у этих пациенток и других проявлений СПКЯ.

Наиболее обосновано в единую концепцию многочисленные проявления этого заболевания объединяет иммунологическая концепция патогенеза СПКЯ. Она рассматривает механизм овариальной дисфункции как проявления аутоиммунного оофорита. Активизация овариальных макрофагов сопровождается выработкой ФНО- $\alpha$  что, как показали экспериментальные работы, является мощным стимулятором пролиферации клеток теки и триггером продукции андрогенов. Так, клетки миелобластного роста (овариальные резидентные макрофаги и дендритные клетки) за счет выработки факторов роста и провоспалительных цитокинов регулируют функцию яичников: рост доминантного фолликула, процесс овуляции, атрезии фолликулов, рост и желтого тела и лютеолизис. Чрезмерное воздействие провоспалительных цитокинов формирует специфическую картину СПКЯ выявляемую при УЗИ яичников: мультифолликулярность, признаки ановуляции, гиперплазия теки, увеличение в размерах яичников, пролиферация стромы и склерозирование капсулы).

В терапии ановуляторного бесплодия у женщин с СПКЯ традиционно применяется метформин. Как показал ряд экспериментальных работ, использование метформина оказывает прямое антипролиферативное воздействие на клетки теки. Так, метформин, активируя АМФ-активируемую протеинкиназу клеток теки, реализует свой эффект через ингибирование системы mTOR – ведущего про-пролиферативного механизма клеток. Это воздействие метформина способствует снижению кломифенрезистентности, увеличивает частоту живорождения, снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников и снижает потребность в дозировке гонадотропинов, используемых в индукции овуляции

у женщин с СПКЯ. Ограничением применения бигуанидов является высокая частота побочных нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Применение пролонгированной формы метформина способствует снижению частоты кишечных расстройств на 40%, что фактически в 2 раза увеличивает количество больных, которым данный вид лечения был неприменим из-за непереносимости препарата.



## **IMMUNOENDOCRINOLOGY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**N.V. Ivanov**

Currently, PCOS refers to diseases with unknown etiology and pathogenesis. Among experts «the theory of insulin resistance» is very popular. It is suggested that in women with PCOS hyperinsulinemia triggers proliferation of theca cells of follicles and suppresses ovulation. In turn, the stimulation of insulin receptors and IGF-1 promotes the expression of enzymes of steroidogenesis: 17 $\beta$ -HSD, 3 $\beta$ -HSD. That leads to an increase in testosterone production and development of hirsutism and other signs of virilization (acne, alopecia, clitoromegaly, bariphonia). However, this concept does not explain the pathogenesis of the formation of fibrous capsule of the ovary, ovarian tumors (leydigoma, tecoma, etc.) in these patients, and other manifestations of PCOS.

The most grounded concept that could intergrate multiple manifestations of the disease is immunological concept of PCOS. It considers the mechanism of ovarian dysfunction to be autoimmune oophoritis manifestation. Activation of ovarian macrophages is accompanied by generation of TNF- $\alpha$ . The latter, as shown by the experimental works, is a potent stimulator of proliferation of theca cells and can trigger androgen production. By producing growth factors and inflammatory cytokines myeloid germ cells (ovarian resident macrophages and dendritic cells) can regulate ovarian function: the growth of dominant follicle, ovulation, follicular atresia and growth of the corpus luteum and luteolysis. Excessive exposure to proinflammatory cytokines generates a specific pattern of PCOS that can be detected by ultrasound of the ovaries: multiple follicles, signs of anovulation, theca hyperplasia, increase in the size of ovaries, the proliferation of the stroma and sclerosis of the capsule.

Metformin is traditionally used to treat anovulatory infertility in women with PCOS. As shown by a series of experimental studies, the use of metformin has a direct anti-proliferative effect on the theca cells. Metformin activates AMPK theca cells and produces its effect through inhibition mTOR-system inhibition (mTOR-system is the leading pro-proliferative mechanism in cells). This effect of metformin reduces resistance to clomiphene, increases the frequency of live births, reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and reduces the dosage of gonadotropins required to induce ovulation in women with PCOS. A limitation of the use of biguanide I is a high frequency of gastrointestinal side-effects. Use of a sustained release formulation of metformin reduces the frequency of gastrointestinal disorders by 40%, which actually is accompanied by two-fold decrease in the number of patients that refused metformin intake due to adverse events.



## Курсы повышения квалификации

### CME course of reproductive endocrinology

«Эндокринология репродукции человека.

Введение в эндокринную гинекологию и андрологию»

Курс тематического усовершенствования для врачей эндокринологов, гинекологов и андрологов

Продолжительность: 72 часа

Место проведения: Санкт-Петербург, ул. Вавиловых 14

Елизаветинская больница

Сроки проведения: 21.11.2016 – 30.11.2016

Организатор: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии имени В.Г. Баранова

21 ноября 2016 Понедельник	Нарушения половой дифференцировки. Дисгенезия гонад. Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин. Первичная аменорея.
22 ноября 2016 Вторник	Гипопитуитаризм. Гипогонадотропный гипогонадизм и гипогонадотропная недостаточность яичников. Патология пубертата. Задержка полового развития у мальчиков и девочек. Преждевременное половое развитие у мальчиков и девочек.
23 ноября 2016 Среда	Заболевания коры надпочечников. Врожденная гиперплазия коры надпочечников. Опухоли коры надпочечников. Вирильный синдром. Дифференциальная диагностика. Заболевания аденогипофиза. Аденомы гипофиза. Гиперпролактинемия.
24 ноября 2016 Четверг	Приобретенная гипергонадотропная недостаточность тестикул и яичников. Аутоиммунный орхит. Возрастной гипогонадизм, андрогенодефицит, «мужской климакс». Сердечнососудистая безопасность андрогензаместительной терапии. Аутоиммунный оофорит. Преждевременная недостаточность яичников. Вторичная аменорея. Овуляторный резерв. Климакс и гормональная менопаузальная терапия. Аутоиммунный полиэндокринный синдром.
25 ноября 2016 Пятница	Бесплодие – междисциплинарные принцип ведения супружеской пары. Бесплодие у мужчин. Роль эндокринолога в дифференциальной диагностике и лечении необструктивной формы азооспермии. Бесплодия у женщин. Индукция овуляция у женщин с ановуляторным бесплодием. Иммуно-эндокринологические причины низкой эффективности ЭКО. Гормональная поддержка прогестероном индуцированного цикла.



- 26 ноября 2016  
Суббота
- Нарушения гормонального пола.  
Патология стероидогенеза и нарушения половой дифференцировки.  
Гинекомастия. Опухоли тестикул и опухоли полового тяжа у мужчин.  
Синдром поликистозных яичников.  
Вирилизация, гирсутизм. Опухоли полового тяжа у женщин.  
Алопеция. Дифференциальная диагностика и тактика лечения.  
Акне вульгарис. Дифференциальная диагностика и тактика лечения.
- 28 ноября 2016  
Понедельник
- Нарушения репродуктивной функции при метаболическом синдроме и ожирении. Стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени и репродуктивная функция. Иммуноэндокринология старения.  
Иммуноэндокринология эндометрия.  
Иммуноэндокринология хронического эндометрита.  
Эндокринологические причины невынашивания беременности ранних сроков.
- 29 ноября 2016  
Вторник
- Введение в остеоиммунологию. Остеопороз.  
Нарушения репродуктивной функции у женщин с патологией эндокринной системы.  
Сахарный диабет и беременность.  
Заболевания щитовидной железы и беременность.  
ВГКН и беременность.
- 30 ноября 2016  
Среда
- Гендерная дисфория. Транссексуализм.  
Нарушения психосоциального пола.  
Сексуальная дисфункция у мужчин и женщин с эндокринной патологией.  
Эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция и ретроградная эякуляция. Патология оргазма и гипосексуальные расстройства.  
Возможности гормональной терапии в гинекологии и андрологии.  
Гормональная терапия рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.  
Гормональная терапия рака молочной железы, гиперплазии и рака эндометрия, миомы матки и эндометриоза.

#### **Организационный комитет курсов:**

Иванов Никита Владимирович

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени В.Г. Баранова

Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова

Моб. Тел.: +7 921 969 14 21

E-mail: [baltic.forum@gmail.com](mailto:baltic.forum@gmail.com)

Информационная поддержка: [WWW.BJCE.PRO](http://WWW.BJCE.PRO)

## Участники выставки

### List of exhibitors

#### ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»

Великобритания

Адрес: 125 284 Москва, ул. Беговая, дом 3, строение 1

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

www.astrazeneca.ru



«АстраЗенека» является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов в таких терапевтических областях, как кардиология, сахарный диабет, онкология, респираторные заболевания и воспалительные процессы, инфекции и психиатрия. Компания представлена более чем в 100 странах мира, а её инновационными препаратами пользуются миллионы пациентов. Россия является одним из ключевых рынков, приоритетных для деятельности «АстраЗенека». Одна из ключевых задач «АстраЗенека Россия» – внести весомый вклад в формирование инновационной фармацевтической индустрии в России.

#### ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Германия

Адрес: 123317 Москва, Пресненская наб., д.10

Тел.: +7 (495) 785-01-00

Факс: +7 (495) 785-01-01

www.berlin-chemie.ru

E-mail: info@berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Компания Берлин-Хеми/Менарини является лидером фармацевтического рынка Германии, Восточной Европы, и в частности России. Все препараты производятся в строгом соответствии со стандартами GMP. На сегодняшний день компанией в России зарегистрировано более 100 лекарственных препаратов, в более чем 10-ти терапевтических категориях. Доказательством доверия и признания компании на российском рынке служат многочисленные награды: «Платиновая унция», «Лучшая иностранная компания-производитель», «Наиболее влиятельная иностранная фармацевтическая компания».

#### ООО «Ворлд Медицин»

Великобритания

Адрес: 141400 Московская область, г. Химки

Ул. Спартаковская, дом 5, к.7, офис 8

Тел.: +7 495 580 04 57

www.worldmedicine.ru

E-mail: info@worldmedicine.ru





Компания WORLD MEDICINE начала свою деятельность в 1998 году. Сегодня WORLD MEDICINE – это группа компаний с центральным офисом в Лондоне, в состав которой входят компании с идентичным названием в Великобритании, Греции, Румынии, Болгарии, Турции и других странах. Группа компаний WORLD MEDICINE занимается разработкой, производством и продажей фармацевтической продукции и представлена более чем в 35 странах мира. Общая численность персонала составляет более 2 500 человек. Годовой оборот превышает 200 млн евро. Компания WORLD MEDICINE обладает многопрофильным портфолио, в которое входят более 350 лекарственных средств в таких областях медицины, как терапия, неврология, эндокринология, кардиология, ревматология, гастроэнтерология, урология, пульмонология и другие. На сегодняшний день компания WORLD MEDICINE является одной из быстро растущих компаний в регионах своего присутствия.

#### **ООО «Лилли Фарма»**

Россия

Адрес: 123 317 Москва, Пресненская наб., д.10

Тел.: +7 495 258 50 01

Факс: +7 258 50 05

[www.lilly.ru](http://www.lilly.ru)

E-mail: [Moscow\\_reception@lilly.com](mailto:Moscow_reception@lilly.com)

Начиная с 1923 года, компания Лилли выпустила первый в мире промышленный инсулин, она остается лидером в лечении сахарного диабета. Сегодня вся деятельность Лилли основывается на этом наследии. Мы не только разрабатываем инновационные препараты, но также реализуем программы и инициативы, направленные как на улучшение качества жизни пациентов, так и на помощь тем, кто заботится о них. Лилли в диабете – рядом с Вами, чтобы найти решение.

#### **ООО «Мерк»**

Россия

Адрес: 115054, Москва, Россия,

Бизнес центр «Wall Street»,

ул. Валовая д. 35, 6 эт.

Тел.: + 7 (495) 937 33 04

Факс: +7 (495) 937 33 05

[www.merck.ru](http://www.merck.ru)

E-mail: [russia@merckgroup.com](mailto:russia@merckgroup.com)

«Мерк» является мировым лидером в производстве пероральных препаратов для лечения сахарного диабета. В настоящее время почти шесть миллионов пациентов более чем из 100 стран принимают препараты под маркой Глюкофаж®. Основной задачей при лечении сахарного диабета 2-го типа является коррекция невосприимчивости тканей к инсулину (инсулиновой резистентности) и дефицита инсулина, возникающего из-за

нарушения его выработки бета-клетками поджелудочной железы. Глюкофаж® Лонг (метформина гидрохлорид пролонгированного высвобождения) - препарат первой линии в лечении сахарного диабета 2-го типа. Он относится к группе бигуанидов. Глюкофаж® Лонг повышает чувствительность тканей к инсулину и утилизирует глюкозу клетками, тормозит глюконеогенез в печени и снижает всасывание углеводов в кишечнике. Кроме того, препарат оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов. По данным более 5700 научных работ, опубликованных после 1957 года, когда в клинической практике началось применение метформина, Международная федерация диабета (IDF) рекомендовала метформин в качестве препарата выбора для лечения сахарного диабета 2-го типа. Уникальная запатентованная система GelShield diffusion system позволяет принимать Глюкофаж® Лонг однократно в сутки, в отличие от 2-х – 3-х кратного приема быстро высвобождаемого метформина.

- Blonde L. et al. Diabetes Obes Metab 2003; 5 (6): 424–31.
- Melikian C. et al. Clin Ther 2002; 24 (3): 460–7
- Donahue S. R. et al. Clinical Pharmacokinetics; 2002, 15 (41): 1301-9.
- Howlett et al., Current Medical Research and Opinion; 2003, 19 (3): 218-25
- Nathan DM et al. Diabetes Care 2009; 31(1):193-203

#### ООО «Новартис Фарма»

Швейцария

Адрес: Москва, 125315, Россия, Москва,

Ленинградский проспект,

дом 72, корпус 3

Тел.: + 7 (495) 967 12 70

Факс: + 7 (495) 967 12 68

www.novartis.ru



«Новартис Фарма» — один из признанных мировых лидеров в разработке инновационных рецептурных лекарственных препаратов. Основные направления деятельности компании: кардиология, офтальмология, эндокринология, ревматология, дерматология, онкология, неврология, трансплантология, иммунология и область респираторных заболеваний. «Новартис Фарма» имеет мощный портфель из порядка 50 эффективных инновационных препаратов с действующими патентами, а также молекул в развитии. В 2015 году компания инвестировала около 7 млрд долларов США (23% общего объема продаж) в программу научных исследований и разработок. В 2015 году в Санкт-Петербурге было завершено строительство фармацевтического завода «Новартис Нева». Завод спроектирован и построен в соответствии с международным стандартом надлежащей производственной практики GMP (Good Manufacturing Practice), а также с международными и национальными требованиями к производству, контролю качества и хранению лекарственных средств.



### **ООО «ПИК-фарма»**

Россия

Адрес: Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1.

Тел.: +7 495 925 57 00

WWW: pikfarma.ru

E-mail: pikfarma@pikfarma.ru



ПИК-ФАРМА — одна из первых инновационных отечественных фармацевтических компаний. В состав компании входят подразделения по разработке, регистрации, производству, продвижению и реализации современных, эффективных лекарственных препаратов. Со дня своего основания в 1994 году ПИК-ФАРМА сотрудничает с исследовательскими центрами, осуществляя поддержку перспективных научных разработок в области отечественной биохимии и фармакологии. По результатам исследований компания создает и доводит до конечного потребителя высокоэффективные средства лечения и профилактики заболеваний. Выпуск продукции компании осуществляется на собственных производственных мощностях, отвечающих европейским стандартам качества в сфере фармацевтического производства. ПИК-ФАРМА — одна из немногих российских компаний, которая выпускает не только готовые лекарственные средства, но и фармацевтические субстанции, что позволяет обеспечивать высокое качество продукции на всех стадиях создания препарата. На сегодняшний день в портфеле компании 12 препаратов. Это метаболические, сердечно-сосудистые и ноотропные средства, которые на практике доказали свою эффективность при лечении и профилактике широкого спектра заболеваний. На различных стадиях разработки находятся более 10 препаратов различных фармакотерапевтических групп. Препараты компании широко известны и рекомендуются к применению ведущими медицинскими специалистами в области педиатрии, психоневрологии, эндокринологии, кардиологии.

### **ООО «Рош Диагностика Рус»**

Швейцария

Адрес: Москва, ул. Летниковская до 2 строение 2

Тел.: +7 495 229 69 99

Факс: +7 495 229 79 99

WWW: accu-check.ru

E-mail: info@accu-check.ru



Компания ООО «Рош диагностика Рус» - официальный импортер продукции Акку-Чек в России. Бренд Акку-Чек включает в себя полный спектр средств самоконтроля для людей с сахарным диабетом: последнее поколение глюкометров, тест-полоски, устройства для получения капли крови, ланцеты, программное обеспечение для анализа данных, а также инсулиновые помпы и инфузионные наборы.

### **ЗАО «Санофи»**

Россия

Адрес: 125009, Россия, Москва

ул. Тверская, дом 22 Бизнес центр «Саммит»

Тел.: +7 495 721 14 00

Факс: +7 495 721 14 11

[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)



Санофи – один из мировых лидеров в области здравоохранения. Компания разрабатывает и внедряет терапевтические решения, направленные на удовлетворение потребностей пациентов. Санофи – надежный партнер государственных органов здравоохранения. Концепция развития компании опирается на семь платформ роста: современные решения для лечения сахарного диабета, вакцины для профилактики инфекционных заболеваний, инновационные лекарственные средства, редкие заболевания, безрецептурные средства и нутрицевтика, ветеринарные препараты, а также программы повышения доступности лечения в странах с развивающейся экономикой. Группа Санофи представлена в 100 странах на пяти континентах и насчитывает около 110 000 сотрудников в мире. Санофи работает в России 45 лет. Штат сотрудников российского подразделения компании насчитывает более 2000 человек. Сегодня Санофи занимает одну из лидирующих позиций на российском фармацевтическом рынке, предлагая своим пациентам широкий спектр оригинальных лекарственных средств и дженериков в основных терапевтических областях, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, онкология, заболевания центральной нервной системы, внутренние болезни, вакцинопрофилактика, редкие заболевания, а также ветеринария. Санофи Пастер, подразделение Группы Санофи, – крупнейший производитель вакцин. Ежегодно компания выпускает более 1 млрд доз вакцин для иммунизации более чем 500 млн человек по всему миру. Являясь мировым лидером в области разработки и производства вакцин, Санофи Пастер предлагает широкий портфель иммунопрепаратов для профилактики 20 инфекционных заболеваний. На протяжении более чем 100-летней истории, миссия компании остается неизменной и направлена на сохранение жизни и защиту здоровья человека от инфекционных заболеваний. Каждый день Санофи Пастер инвестирует в исследования и разработку более 1 млн евро. В 2010 г. в Орловской области был запущен высокотехнологичный производственный комплекс ЗАО «Санофи-Авентис Восток». В настоящее время это первый и единственный завод в России по производству самых современных инсулинов по полному циклу. Производственные мощности завода достаточны для удовлетворения потребностей рынков России и стран СНГ в современных инсулинах. В 2015 году завод в Орле отметил 5-летие и получил сертификат GMP (good manufacturing practice). Инсулины, производимые в Орле, – Лантус® (самый назначаемый в мире инсулин), Апидра® и инсулины Инсуман®.



**ООО «Элта»**

Россия

Адрес: г. Зеленоград,

ул. Конструктора Гуськова, д. 3, стр. 4

Тел.: +7 499 995 25 47

Телефон горячей линии 8 800 250 17 50

[www.elta.ru](http://www.elta.ru)

E-mail: [mail@eltaltd.ru](mailto:mail@eltaltd.ru)



ООО «Компания «ЭЛТА» — признанный лидер на отечественном рынке медицинского оборудования. Благодаря «Компании «ЭЛТА» каждый россиянин независимо от места жительства и технической подкованности может воспользоваться высокотехнологичным медицинским оборудованием для контроля над состоянием здоровья. «ЭЛТА» — разработчик и производитель первого отечественного экспресс-измерителя концентрации глюкозы в крови «Сателлит»®. Мы улучшаем качество жизни наших потребителей, предоставляя им возможность самостоятельного мониторинга уровня сахара в крови в домашних условиях. Мы делаем высокотехнологическую медицинскую помощь безопасной, эффективной и доступной! С 1993 года выпускаем продукцию под товарным знаком «Сателлит» и не даем поводов усомниться в профессионализме. Компания «ЭЛТА» — вертикально-интегрированная компания, что позволяет производить высококачественную продукцию на протяжении длительного времени по доступным ценам.



## Регистрационная форма участника семинара

Пятый германо-российский семинар по эндокринологии и диабетологии  
Санкт-Петербург 29 - 30 апреля 2016 года, Отель Россия, зал Петровский

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)

Дата рождения:

Регион (субъект РФ):

Гражданство:

Домашний адрес:

Мобильный телефон:

E-mail:

Образование:

ВУЗ и год окончания

Ученое звание:

Специальность по диплому:

Место работы и адрес:

Должность:

Специализация:

Стаж работы по специальности:

Выдано свидетельство номер:

Код подтверждения в системе НМО:

Я хотел бы в дальнейшем получать информацию об образовательных и научных проектах по электронной почте

☐ Да ☐ Нет

*Подписывая данный документ, я даю согласие НКО «Ассоциация по изучению нейроиммунноэндокринологии» на обработку и хранение персональных данных*

Дата заполнения анкеты:

Личная подпись:



## Форма обратной связи участника семинара

Пятый германо-российский семинар по эндокринологии и диабетологии  
Санкт-Петербург 29 - 30 апреля 2016 года, Отель Россия, зал Петровский

### Сведения об участнике

Ваша специальность (сфера профессиональной деятельности):

Эндокринолог ☐ Терапевт ☐ Врач общей практики ☐

Другая.....

Ваш регион РФ, город.....

Формат Вашего участия:

Слушатель ☐ Устный доклад ☐

Для Вас участие в семинаре это возможность:

Получить актуальную информацию ☐ Рассказать о своем опыте ☐

Обсудить проблемы и перспективы ☐ Получить литературу и материалы ☐

### Общая организация семинара

Общий уровень организации мероприятия:

отлично ☐

хорошо ☐

удовлетворительно ☐

плохо ☐

Место проведения мероприятия:

отлично ☐

хорошо ☐

удовлетворительно ☐

неудобно ☐

Дата проведения мероприятия

отлично ☐

хорошо ☐

удовлетворительно ☐

неудобно ☐

Качество материалов участника:

очень полезны для практической деятельности,

буду использовать в практике ☐

есть полезные материалы, но недостаточно ☐

новизны в материалах нет ☐

Длительность перерывов между заседаниями:

достаточная ☐

недостаточная ☐

Качество раздаточных материалов на стендах партнеров:

очень полезны для практической деятельности ☐

буду использовать в практике ☐

есть полезные материалы, но недостаточно ☐

новизны в материалах нет ☐



### **Содержательная часть семинара**

Было ли для Вас интересным и полезным посещение мероприятия:  
да, очень ☐ более-менее ☐ нет ☐

Оцените по 5-балльной шкале научную программу мероприятия:  
полнота охвата тем, включенных в программу  
новизна  
уровень лекторов  
полезность и применимость в Вашей работе полученной информации

Совпали ли Ваши ожидания с фактическим научным содержанием мероприятия?  
программа превзошла ожидания ☐ программа соответствует ожиданиям ☐  
посредственно, темы раскрыты недостаточно ☐ разочарован, не интересно ☐

Какие темы заинтересовали Вас больше всего и почему: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Лучшее, на Ваш взгляд, заседание/симпозиум: \_\_\_\_\_

Выделите лучших лекторов: \_\_\_\_\_

Темы, которые были недостаточно освещены: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### ***Дополнительные сведения***

Планируете ли Вы участие в следующей конференции:  
да, обязательно ☐ скорее всего, да ☐ вряд ли ☐ нет ☐

Благодарности:

Замечания:

Комментарии:

Ваши предложения о проведении следующей конференции:

Если Вы желаете получить ответ, укажите Ваши контактные данные

**Благодарим Вас за сотрудничество!**

Генеральный спонсор



Спонсоры





Johnson & Johnson

SIEMENS

FRESENIUS

Vivantes 15  
WIR WERDEN

IN STAND

Gesellschaft zur Förderung  
der Qualitätssicherung  
in medizinischen Laboratorien e.V.

Otsuka

Efforma  
shaping performance

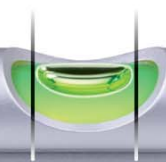
WORLD MEDICINE  
Pharmaceutical Company

MERCK

БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ

КОМПАНИЯ  
ЗЛА  
мы делаем  
самоконтроль  
доступным

Высокоэффективный  
доступный препарат<sup>2,3</sup>



- Высокотехнологичная микронизированная форма<sup>4</sup>
- Достоверное снижение риска развития осложнений СД 2 типа<sup>5</sup>
- Дополнительный кардиопротективный и антиаритмический эффект<sup>6</sup>

6. Kahn SE et al. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-2443; TM Davis et al. *Diabetes Care*. 1998. Vol 21. № 4 637-640



<http://www.berlin-chemie.ru>

[illegible]

# УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ<sup>1</sup>

# ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ

метформин пролонгированного действия



## ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

- **ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ** уровня глюкозы в крови в течение суток<sup>2</sup>
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ** один раз в сутки<sup>3,4</sup>
- **ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ** в сравнении с обычной формой метформина<sup>2</sup>
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ** пациентов терапии<sup>5</sup>



Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ\*

**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ** (метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002096/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** Таблетки пролонгированного действия 500 мг, 750 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** • повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; • диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; • почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин); • острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; • клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); • обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); • печеночная недостаточность, нарушения функции печени; • хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; • беременность, лактация (в т.ч. в анамнезе); • применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); • соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); • детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА:** внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто - нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2-4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. **УСТОЙЧИВОСТЬ ОТТУСЦА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Вавилова, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; e-mail: safety@merck.ru. \*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Patent W099/47123. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20: 565-72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721-729. 4. Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 500мг ЛП-002098/10-080215; инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 750мг ЛП000509-080413. 5. Donnelly L.A. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 336-342.



www.cocarnit.ru

# КОКАРНИТ

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (B <sub>1</sub> )	50 мг
Никотинамид (PP)	20 мг
Цианокобаламин (B <sub>12</sub> )	500 мкг



## ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА

- ПРЕПЯТСТВУЕТ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН
- УЛУЧШАЕТ НЕРВНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ
- УМЕНЬШАЕТ СТЕПЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
- ОКАЗЫВАЕТ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ
- СНИЖАЕТ СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ
- УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ





## Стимуляция секреции инсулина

**Уменьшение  
инсулинорезистентности**

Экономичная форма выпуска – 90 таблеток  
в одной упаковке

**Амарил®**  
глимепирид

[illegible]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Гликина И. В. с соавт. Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: национальная программа Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. № 2. 2012. С. 12–16.

**SANOFI** DIABETES



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)



**ОПТИЛАЙН**  
8 800 2006570



Издательский Дом  
ООО "Балтийский Форум"

Россия, Санкт-Петербург  
Тел.: +7(921) 969-14-21  
Факс: +7(812) 555-08-70  
[info@bjce.pro](mailto:info@bjce.pro)  
[bjce.pro](http://bjce.pro)