

ISSN 2218-4660

N13
апрель 2017

Балтийский Форум Современной Эндокринологии

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

Программа и сборник тезисов докладов

**28-29 апреля
2017 года**

Санкт-Петербург
Отель «Россия»
Зал «Петровский»

bjce.pro/kmf2017
koch-metschnikow-forum.de

Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео
ИНСУЛИН ГЛАЯРГИН 300 ЕД/МЛ

инсулин гляргин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1,3}

Меньший риск гипогликемии по сравнению с Лантусом® 2, 4, 6

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1,5}

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА¹⁾

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа

¹. Инструкция по применению Туджео СолоСтар[®]. ². Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. ³. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. ⁴. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. ⁵. Gerstein H. C. et al. New Engl. J. Med. 2012; 366: 319–328. ⁶. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225. ⁷. Инструкция по медицинскому применению Лантус[®] СолоСтар[®].

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция). Адрес: 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00. Факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

SANOFI DIABETES

Программа и тезисы докладов

Final program and abstract book

VI Германо-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии

VI German-Russian seminar on endocrinology

and diabetology

VI Deutsch-Russisches Seminar Über Endokrinologie

und Diabetologie

Санкт-Петербург, Россия

28 - 29 Апреля 2017 г.

St. Petersburg, Russia

28th - 29th of April 2017

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

Ассоциация по изучению нейроиммуноэндокринологии

Форум им. Р. Кога и И. Мечникова

koch-metschnikow-forum.de

bjce.pro/kmf2017



Организаторы

Organizers



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

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

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

St. Petersburg

www.szgmu.ru

Deutsches Wissenschafts- und
Innovationshaus – Moskau

Deutschland
Land der Ideen

Германский дом науки и инноваций в Москве

Deutsches Wissenschafts- und Innovationshaus –
Moskau

www.dwih.ru

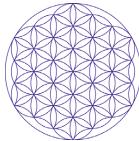
Koch
Metschnikow
Forum


Кох-Мечников Форум

Koch-Metchnikov Forum

www.koch-metschnikow-forum.de

VI Германо-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии
German-Russian seminar on endocrinology and diabetology



bjce.pro

Ассоциация по изучению нейроиммуноэндокринологии

Association of Neuroimmunoendocrinology Research

www.bjce.pro



Елизаветинская
Больница
Эксперты здоровья

ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург

Elizavetinskaya Hospital, St. Petersburg

www.eliz.spb.ru



Программа семинара

Program of the seminar

День 1: 28 Апреля 2017 г., пятница

Day 1: 28th of April 2017, Friday

Сахарный диабет

Diabetes

08:15	Регистрация Registration	
09:00	Приветствие Welcome	Г.-Ю. Кваббе H.-J. Quabbe Н.В. Ворохобина N.V. Vorokhobina
	Приветственное слово проректора по научной работе СЗГМУ имени И.И.Мечникова Welcoming of the prorector of science of NW State Medical University named after I.I.Mechnikov	А.В. Силин A.V. Silin С.В. Петров S.V. Petrov
	«Деятельность Германского дома науки и инноваций в Москве» Activity of «Deutsches Wissenschafts und Innovationshaus – Moskau»	А. Савостина A. Savostina
	Приветственное слово представителя Консульства Германии в Санкт-Петербурге Welcoming of the representative of the German Consulate in St. Petersburg	Ш. Кордаш S. Kordasch

09:00 – 09:30	Эпидемиология макрососудистых осложнений при сахарном диабете и доказательная база по вопросу преимуществ использования тактики интенсивного контроля факторов риска	Ш. Якоб S. Jacob
	Epidemiology of macrovascular complications in diabetes and evidence for benefit through intense risk management	
09:30 – 10:00	Вариабельность гликемии: новые методы оценки эффективности и безопасности сахароснижающей терапии. Фрактальный метод	Н.В. Иванов N.V. Ivanov
	Glycemic variability: new methods for evaluating the effectiveness and safety of antihyperglycemic therapy. Fractal method	
10:00 – 10:30	О других периферических сосудах, которые часто поражаются, но которыми пренебрегают Дискуссия	Х. Лавалл H. Lawall
	Other vessels frequently affected, often neglected – the peripheral vascular disease Discussion	
10:40 – 11:10	Кофе-брейк Coffee	
11:10 – 11:30	Эволюция сахароснижающей терапии: оптимизм и возможности в управлении сахарным диабетом 2-го типа Evolution in antihyperglycemic therapy: optimism and opportunities for type 2 diabetes mellitus management.	И.А. Карпова I.A. Karpova
11:30 – 12:00	Неалкогольный стеатогепатит – модифицируемый фактор риска развития сахарного диабета NASH (non-alcoholic steatohepatitis) – a treatable risk factor for diabetes development	У. Плёкингер U. Plöckinger

12:00 – 12:30 Роль микробиоты ЖКТ в развитии сахарного диабета 2-го типа Н.В. Барышникова

The role of intestinal microbiota in the development of type 2 diabetes mellitus N.V. Baryshnikova

Дискуссия

Discussion

12:40 – 13:30 Ланч

Lunch

Эндокринология

Endocrinology

13:30 – 14:00 Нарушения полового развития: от понимания эндокринных механизмов полового развития к современным концепциям ведения пациентов П.-М. Холтерхус

Disorders of Sex Development (DSD): from endocrine understanding of sex development to current concepts of care P.-M. Holterhus

14:00 – 14:30 Заместительная гормональная терапия в реабилитации репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом Ю.В. Ковалева

Hormone replacement therapy in the rehabilitation of reproductive function in patients with chronic endometritis Yu.V. Kovalyova

14:30 – 15:00 Цитотоксическое и гормональное лечение рака молочной железы

Cytotoxic and hormonal treatment of mammary carcinoma

M. Гётте

M. Götte

Дискуссия

Discussion

15:10 – 15:30 Кофе-брейк

Coffee

15:30 - 16:00	Идиопатический гирсутизм Idiopathic hirsutism	И.П. Серебрякова I.P. Serebryakova
16:00 - 16:30	Синдром поликистозных яичников – клиническая картина и лечение у пациенток для нормальной беременности Polycystic Ovary Syndrome – clinic and treatment for normal pregnancy	И.О. Чифу I.O. Chifu
16:30 - 17:00	Метформин в лечении ановулаторного бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников Metformin in the treatment of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome	Ю.В.Ковалева Н.В. Иванов Yu.V. Kovalyova N.V. Ivanov
	Дискуссия Discussion	
17:10 - 17:50	Симпозиум Роль и место современных аналогов человеческих инсулинов длительного действия в терапии сахарного диабета. Фокус на гларгин 300 Ед/мл*	Н.А. Черникова Н.В. Ворохобина N.A. Chernikova N.V. Vorokhobina
	*Семинар не аккредитован в системе непрерывного медицинского образования	
	Symposium The role and place of modern analogues of human long-acting insulins in the therapy of diabetes mellitus. Focus on insulin glargine U-300*	N.A. Chernikova N.V. Vorokhobina
	*The seminar is not accredited in the system of continuous medical education	
17:50 - 18:00	Дискуссия Discussion	



День 2: 29 Апреля 2017 г., суббота

Day 2: 29th of April 2017, Saturday

08:30 Регистрация
Registration

Сахарный диабет

Diabetes

- | Diabetes | | |
|------------------|---|-------------|
| 09:00 -
09:30 | Программа активного контроля за телом: эффективный способ снижения веса с использованием телемедицины | К. Лулей |
| | Active Body Control Program: Effective Telemedical Weight Reduction | C. Luley |
| 09:30 -
10:00 | Ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2-го типа и сердечная недостаточность | Н.В. Иванов |
| | Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors and heart failure | N.V. Ivanov |
| 10:00 -
10:30 | Цифровой стационар: стань мобильным!

Digital hospital: Go Mobile!

Дискуссия

Discussion | Р. Ломанн |
| 10:40 - 11:00 | Кофе-брейк

Coffee | R. Lohmann |

Эндокринология

Endocrinology

- | | | |
|------------------|---|-----------|
| 11:00 –
11:30 | Ранние мероприятия для предотвращения повреж-
дения эндотелия требуют РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ –
роль оценки ригидности сосудов | З. Экерт |
| | Early intervention to prevent endothelial damage
requires also EARLY DETECTION – the role of assessing
vessel rigidity | S. Eckert |

11:30 – 12:00	Современные подходы к диагностике неклассических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников Modern approaches to diagnostics of nonclassical forms of congenital adrenal hyperplasia	Н.В. Ворохобина Л.И. Великанова N.V. Vorokhobina L.I. Velikanova
12:00 – 12:30	Клинический случай: пациентка с вирильной формой дефицита 21-гидроксилазы Clinical case: a patient with virilizing form of 21-hydroxylase deficiency	Р.К. Галахова, И.П. Серебрякова R.K. Galakhova, I.P. Serebryakova
Дискуссия Discussion		
12:40 – 13:30 Ланч Lunch		
13:30 – 14:00	Задержка пубертата – причины и лечение Delayed Puberty – causes and treatment	Ю. Вендлер J. Wendler
14:00 – 14:30	Автоиммунный полиэндокринный синдром и нарушение функции половых желез у мужчин и женщин Autoimmune polyendocrine syndrome and disorders of the sex glands in men and women	А.В. Кузнецова A.V. Kuznetsova
14:30 – 15:00	Заболеваемость у пациентов с недостаточностью коры надпочечников – аутоиммунный полигlandулярный синдром и сопутствующие метаболические расстройства Morbidity in patients with adrenal insufficiency - Polyglandular autoimmune-syndrome and metabolic comorbidities	Ш. Бургер-Стрітт S. Burger-Stritt
Дискуссия Discussion		
15:10 – 15:30 Кофе-брейк Coffee		



15:30 – 16:00	Современные подходы к диагностике и лечению инциденталом надпочечников Modern approaches to the diagnosis and treatment of adrenal incidentalomas	З.Р. Шафигуллина Z.R. Shafigullina
16:00 – 16:30	Цитогенетические методы в диагностике нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин: современное состояние вопроса Cytogenetic methods in the diagnostics of reproductive disorders in men and women: the current state of the issue	А.Ю. Петруничев A.Y. Petrunichev
Дискуссия Discussion		
17:10 – 17:30	Заключение Closing words	Г.-Ю. Кваббе H.-J. Quabbe Н.В. Ворохобина N.V. Vorokhobina
Выдача сертификатов участника Certificates of attendance dispensation		
		Н.В. Иванов N.V. Ivanov

Научный комитет

Scientific Committee

Проф. Г.-Ю. Кваббе (Берлин, Германия)

Prof. H.-J. Quabbe (Berlin, Germany)

Проф. У. Плекингер (Берлин, Германия)

Prof. U. Plöckinger (Berlin, Germany)

Проф. А.В. Силин (Санкт-Петербург, Россия)

Prof. A.V. Silin (St. Petersburg, Russia)

Проф. С.В. Петров (Санкт-Петербург, Россия)

Prof. S.V. Petrov (St. Petersburg, Russia)

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

Prof. N.V. Vorokhobina (St. Petersburg, Russia)

Доц. Н.В. Иванов (Санкт-Петербург, Россия)

Assoc. Prof. N.V. Ivanov (St. Petersburg, Russia)



Докладчики

List of speakers

Stephanie Burger-Stritt

Dr. med. Schwerpunkt Endokrinologie Med. Klinik und Poliklinik I

Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg

Tel. 0931-201-0

Burger_S1@ukw.de

Irina Oana Chifu

Schwerpunkt Endokrinologie Med. Klinik und Poliklinik I

Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg

Tel. 0931-201-0

Chifu_I@ukw.de

Siegfried Eckert

Dr. HDZ NRW Klinik für Kardiologie

Georgstr. 11 32545 Bad Oeynhausen

Tel 05731 97/973316 Fax 05731 97 1874

SEckert@hdz-nrw.de

Martin Götte

Prof. Dr Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D11 D-48149 Münster

Tel.: 0251-8356117

Fax.: 0251-8355928

mgotte@uni-muenster.de

Paul-Martin Holterhus,

MAHM Prof. Dr. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel Kinderklinik 1
Abtlg. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Schwanenweg 20 24105 Kiel
Tel 0431-50020100 Fax 0431-500 20124
holterhus@pediatrics.uni-kiel.de

Stephan Jacob

Prof. Dr. Brombeerweg 6 78048 Villingen-Schwenningen
Tel 07721 504 388 Fax 07721 504 389 M 0177 3555 730
info@praxis-jacob-vs.de

Holger Lawall

Dr. Praxis für Herzkreislauferkrankungen / Ettlingen Max-Grundig Klinik Bühlertal, Bühl
Lindenweg 1 762275 Ettlingen
Tel 07243 / 9457694 Fax 07243 / 9457 699
[holger.lawall@gmail.com.](mailto:holger.lawall@gmail.com)

Rüdiger Lohmann

Dr. Charite – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum Klinik für Allgemein-,
Visceral- und Transplantationschirurgie Chariteplatz 1 10117 Berlin
Tel 030 / 450 552 001
ruediger.lohmann@charite.de

Claus Luley

Prof. Dr. Am Mühlenberg 18 D 14542 Werder (Havel)
Tel 03327-574752 Mobil 0177 7314626
Fax 03327-5206924
claus.luley@med.ovgu.de



Ursula Plöckinger

Prof. Dr. Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Tel 030 450 553 552 Fax 030 450 553 944

ursula.ploeckinger@charite.de

www.stoffwechselzentrum.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

Julia Wendler

Dr. Schwerpunkt Endokrinologie Med. Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg

Tel. 0931-201-0

Wendler_J@ukw.de

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

Baryshnikova 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., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова

Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия

Тел.: +7 812 987 29 13

E-mail: endocrinology@inbox.ru

Vorokhobina Natalya

MD, PhD, Doc Med Sci, Prof. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 812 987 29 13

E-mail: endocrinology@inbox.ru

Галахова Рашиля Камильевна

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

Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 911 787 45 96

E-mail: ravgalakhova@gmail.com

Galakhova Ravilya

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 911 787 45 96

E-mail: ravgalakhova@gmail.com



Иванов Никита Владимирович

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г.Баранова
Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41
Тел.: +7 921 969 14 21
E-mail: baltic.forum@gmail.com

Ivanov Nikita

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
Tel.: +7 921 969 14 21
E-mail: 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.: iakar@mail.ru

Karpova 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

Кузнецова Алла Васильевна

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

Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 984 68 64

E-mail: all-kuznetsova@yandex.ru

Kuznetsova Alla

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I.
Mechnikov, Russia

Tel.: +7 921 984 68 64

E-mail: all-kuznetsova@yandex.ru

Ковалева Юлия Викторовна

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

Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 921 931 72 76

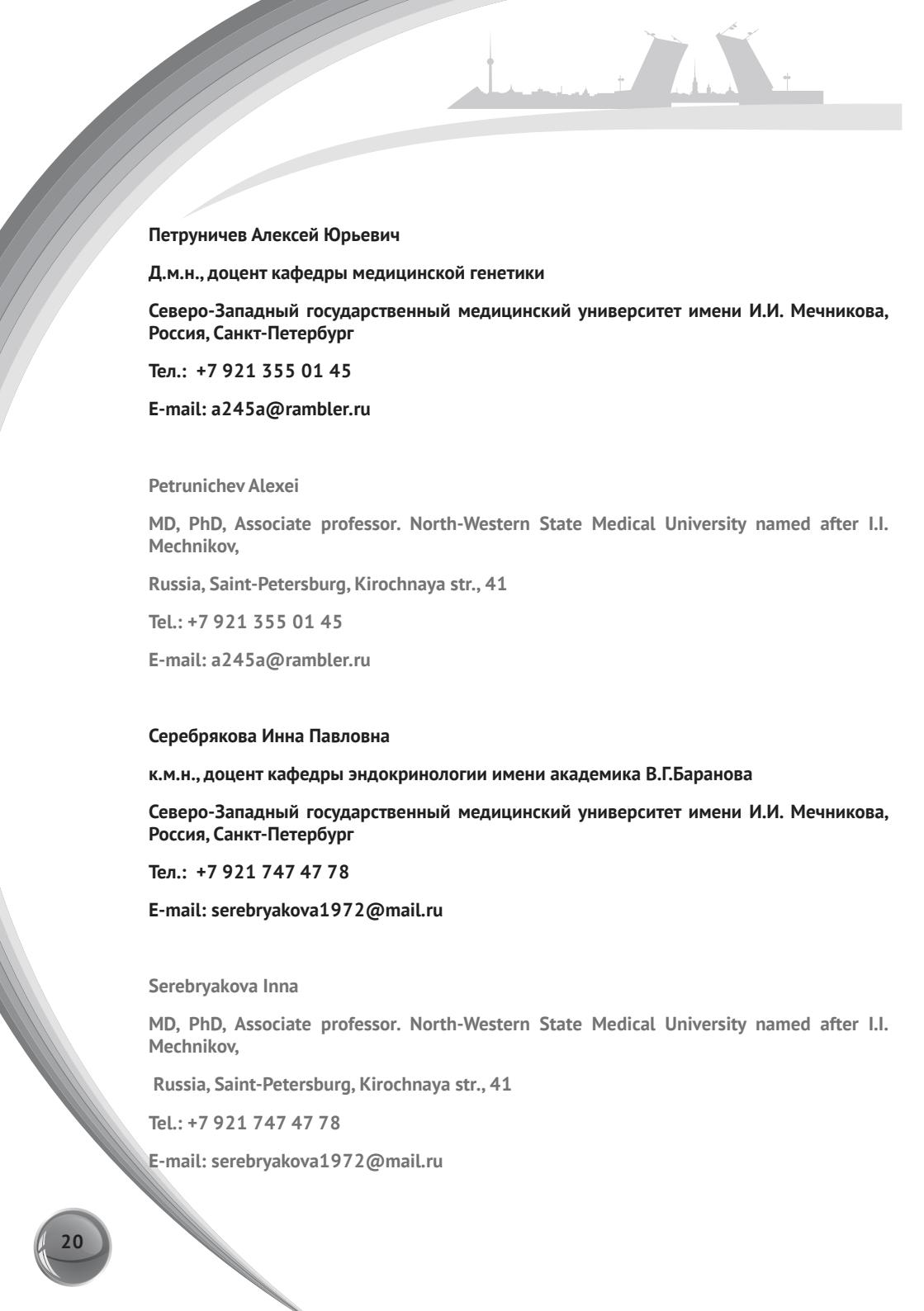
E-mail: yulia_kovalyova@inbox.ru

Kovalyova Yulia

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I.
Mechnikov, Russia

Tel.: +7 921 931 72 76

E-mail: yulia_kovalyova@inbox.ru



Петруничев Алексей Юрьевич

Д.м.н., доцент кафедры медицинской генетики

**Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Россия, Санкт-Петербург**

Тел.: +7 921 355 01 45

E-mail: a245a@rambler.ru

Petrunichev Alexei

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 921 355 01 45

E-mail: a245a@rambler.ru

Серебрякова Инна Павловна

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

**Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Россия, Санкт-Петербург**

Тел.: +7 921 747 47 78

E-mail: serebryakova1972@mail.ru

Serebryakova Inna

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 921 747 47 78

E-mail: serebryakova1972@mail.ru

Черникова Наталья Альбертовна

к.м.н., доцент. Российская Медицинская Академия Последипломного Образования

125367, Россия, Москва, Иваньковское шоссе, 7.

Тел.+7(495)490-02-53

E-mail: nachendoc@yandex.ru

Chernikova 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

Шафигуллина Зульфия Рифгатовна

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

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Россия, Санкт-Петербург

Тел.: +7 981 745 45 06

E-mail: zula183@mail.ru

Shafigullina Zulfiya

MD, PhD, Associate professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Tel.: +7 981 745 45 06

E-mail: zula183@mail.ru



Организационный комитет

Organizing Committee

Иванов Никита Владимирович

м.т. +7 921 969 14 21

E-mail: baltic.forum@gmail.com

Ivanov Nikita Vladimirovich

+7 921 969 14 21

E-mail: baltic.forum@gmail.com

Корнейчук Любовь Ивановна

м.т. +7 921 905 96 89

E-mail: lika.spb20@gmail.com

Korneichuk Lyubov Ivanovna

+7 921 905 96 89

E-mail: lika.spb20@gmail.com

Мациевский Николай Александрович

м.т. +7 964 391 05 71

E mail: roar3@ya.ru

Matsyevskyi Nikolai Alexandrovitch

м.т. +7 964 391 05 71

E-mail: roar3@ya.ru

Фогт Сергей Николаевич

м.т. +7 904 643 13 33

E-mail: s_fogt@mail.ru

Fogt Sergey Nikolaevich

+7 904 643 13 33

E-mail: s_fogt@mail.ru

Худякова Наталья Валерьевна

м.т. +7 921 846 56 38

E-mail: natalia_temnaja@mail.ru

Hudyakova Natalia Valerievna

+7 921 846 56 38

E-mail: natalia_temnaja@mail.ru



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ И ПРОЖИВАНИЕ УЧАСТНИКОВ

Place of the conference and accommodation of participants

Санкт-Петербург, отель Россия,
Бизнес-центр Буржуа,
зал Петровский
Пл. Чернышевского дом 11
Интернет-сайт отеля: www.rossiya-hotel.ru
Телефон отдела бронирования: +7 812 612 82 00

St. Petersburg, Russia hotel,
Business Center Bourgeois,
Hall Petrovsky
Pl. Chernyshevsky Building 11
The hotel's website: www.rossiya-hotel.ru
Phone of the booking department: +7 812 612 82 00

КАК ДОБРАТЬСЯ

How to get there

- От станции метро Парк Победы - 5 минут пешком
- От аэропорта Пулково - 10 минут на такси или 30 минут на общественном транспорте
- От Московского вокзала - 35 минут на такси или 40 минут на метро до станции Парк Победы
- От Ладожского вокзала – 50 минут на такси или 50 минут на метро до станции Парк Победы

- From metro station «Park Pobedy» - 5 minutes' walk
- From Pulkovo airport - 10 minutes by taxi or 30 minutes by public transport
- From the Moscow railway station - 35 minutes by taxi or 40 minutes by metro to the «Park Pobedy» station
- From Ladoghsky railway station - 50 minutes by taxi or 50 minutes by metro to the «Park Pobedy» station

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ

Official web site

www.bjce.pro/kmf2017

МЫ В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ

We are in social networks



facebook.com/bjce.pro



twitter.com/bjcepro



linkedin.com/company/bjce.pro



instagram.com/bjce.pro



РЕГИСТРАЦИЯ

Registration

С 15 февраля 2017 года до 20 апреля 2017 года на сайте конференции: www.bjce.pro/kmf2017

From February 15, 2017 to April 20, 2017 on the conference website: www.bjce.pro/kmf2017

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

The target audience

врачи-эндокринологи, врачи-диабетологи

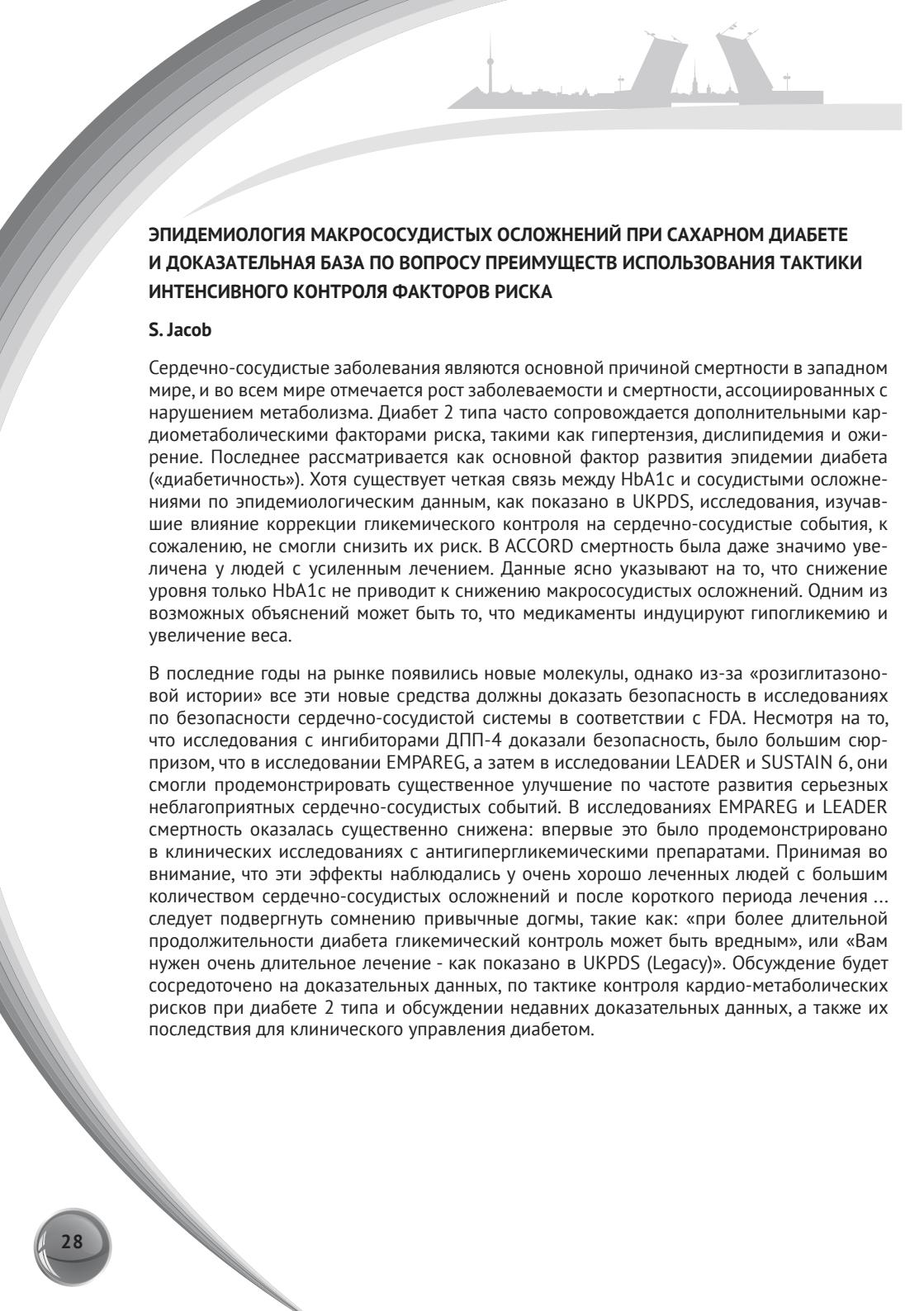
endocrinologists, diabetologists

АККРЕДИТАЦИЯ

Accreditation

Заявка подана в комитет по НМО Минздрава РФ

The application was submitted to the Committee on the CME of the Ministry
of Health of the Russian Federation



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПО ВОПРОСУ ПРЕИМУЩЕСТВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКТИКИ ИНТЕНСИВНОГО КОНТРОЛЯ ФАКТОРОВ РИСКА

S. Jacob

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в западном мире, и во всем мире отмечается рост заболеваемости и смертности, ассоциированных с нарушением метаболизма. Диабет 2 типа часто сопровождается дополнительными кардиометаболическими факторами риска, такими как гипертензия, дислипидемия и ожирение. Последнее рассматривается как основной фактор развития эпидемии диабета («диабетичность»). Хотя существует четкая связь между HbA1c и сосудистыми осложнениями по эпидемиологическим данным, как показано в UKPDS, исследования, изучавшие влияние коррекции гликемического контроля на сердечно-сосудистые события, к сожалению, не смогли снизить их риск. В ACCORD смертность была даже значительно увеличена у людей с усиленным лечением. Данные ясно указывают на то, что снижение уровня только HbA1c не приводит к снижению макрососудистых осложнений. Одним из возможных объяснений может быть то, что медикаменты индуцируют гипогликемию и увеличение веса.

В последние годы на рынке появились новые молекулы, однако из-за «розиглитазоновой истории» все эти новые средства должны доказать безопасность в исследованиях по безопасности сердечно-сосудистой системы в соответствии с FDA. Несмотря на то, что исследования с ингибиторами ДПП-4 доказали безопасность, было большим сюрпризом, что в исследовании EMPAREG, а затем в исследовании LEADER и SUSTAIN 6, они смогли продемонстрировать существенное улучшение по частоте развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследованиях EMPAREG и LEADER смертность оказалась существенно снижена: впервые это было продемонстрировано в клинических исследованиях с антигипергликемическими препаратами. Принимая во внимание, что эти эффекты наблюдались у очень хорошо леченых людей с большим количеством сердечно-сосудистых осложнений и после короткого периода лечения ... следует подвергнуть сомнению привычные догмы, такие как: «при более длительной продолжительности диабета гликемический контроль может быть вредным», или «Вам нужен очень длительное лечение - как показано в UKPDS (Legacy)». Обсуждение будет сосредоточено на доказательных данных, по тактике контроля кардио-метаболических рисков при диабете 2 типа и обсуждении недавних доказательных данных, а также их последствия для клинического управления диабетом.

EPIDEMIOLOGY OF MACROVASCULAR COMPLICATIONS IN DIABETES AND EVIDENCE FOR BENEFIT THROUGH INTENSE RISK MANAGEMENT

S. Jacob

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the western world and there is an increase in metabolically driven morbidity and mortality all over the world . Type 2 Diabetes Often goes together with further cardio metabolic risk factors such as hypertension dyslipidaemia and obesity. The latter is seen as the main driver for the diabetes epidemic (=“diabesity”). While there is a clear association between HbA1c over the time and vascular complications in the epidemiology –as shown in the UKPDS, glycemic intervention studies unfortunately failed to reduce events. In ACCORD mortality was even significantly increased in people with Intensified treatment . Thus the data clearly indicate that a reduction in HbA1c alone is not successful in reducing macrovascular complications. One of the possible mechanisms could be that the medication is used induced hypoglycaemia and weight gain.

In the last years new substrates came on the market; due to the „rosiglitazone story“ all these new remedies must prove safety in cardiovascular safety trials according to the FDA. While the studies with DPP 4-inhibitors proved safety (=noninferiority), it was a great surprise that in the EMPAREG trial and later in the LEADER and SUSTAIN 6 trial a significant improvement in major adverse cardiovascular events (=MACE) was seen. In EMPAREG and in LEADER mortality was significantly reduced: First time ever, that this could be demonstrated in a diabetes glycemic intervention study. Taking into account that these effects were seen in very well treated people with a lot of cardiovascular complications and within a short period of intervention time ... should question many dogma: Such as „with longer duration of diabetes -glycaemic control might be harmful“...or „You need A longer period of time of intervention –as demonstrated in UKPDS (Legacy)“. The talk will focus on Evidence -based findings in cardio metabolic risk management in type two diabetes and will discuss the recent evidence and its implications for clinical diabetes management.



ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ: НОВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ. ФРАКТАЛЬНЫЙ МЕТОД.

Н.В. Иванов, Б.Л. Оксенгендлер

В последние годы все основательнее определяются позиции нелинейной динамики (синергетики) в физиологии и патофизиологии (Liebovitch L. 1988). Можно указать несколько отраслей медицины и биологии, где эти подходы нашли свое применение: кардиология (Goldberger A.L. et al., 2013), физиология мозга (Хакен Г., 2001), наука о свертываемости крови (Атауллаханов Ф., 2007). В противовес этому, в диабетологии в этом направлении пока сделаны только первые шаги (напр., Kovatchev B., 2016). Опыт показывает, что из разнообразных методов синергетики (Малинецкий Г.Г., 2006), в науке «Science Life» наиболее полезны три: метод нелинейных дифференциальных уравнений (фазовые портреты, плот Пуанкаре), метод теории катастроф (Том Р.) и методы фрактальной геометрии (Mandelbrot B., 1977). В настоящем сообщении на основе фрактальной геометрии будет рассмотрена эволюция диабета с позиции синергетики. Для наглядности, рассмотрим один из возможных режимов вариабельности гликемии – осцилляторный режим (Климонтов В.В., 2016) – рис. 1.

Извлечем информацию из двух характеристик этого режима:

- 1) «размаха» осциллирующей гликемической кривой и
- 2) стандартного отклонения для определенного времени:

$$\left\{ \begin{array}{l} R(\tau) = \max_{1 \leq t \leq \tau} [\Sigma(\xi(u) - <\xi>_\tau)] - \min_{1 \leq t \leq \tau} [\Sigma(\xi(u) - <\xi>_\tau)] \\ S' = (\frac{1}{\tau} \sum_{t=1}^{\tau} \{\xi(t) - <\xi>_\tau\}^2)^{1/2} \end{array} \right.$$

$\xi(t)$ – пики гипергликемии и гипогликемии на рис. 1; $<\xi>$ – среднее за время τ .

Составим из них величину: $\gamma(\tau) = R(\tau)/S(\tau)$

и проследим её динамику с увеличением времени общего наблюдения (γ). В такой постановке вариабельность гликемии не отличается от ранее изученной и описанной методике в эмпирическом законе Херста (Hurst H.E., 1951). Используя эту аналогию, мы можем записать

$$\gamma(\tau) = (a\tau)^H,$$

где H – параметр Херста, a – некая константа, характеризующая нюансы строения изучаемой системы.

Эмпирический закон Херста, как выяснилось позже в науке о фракталах (Федор Е., 1991), связан с проблемой «обобщённых случайных блужданий»: для $H=1/2$ имеют место стандартные броуновские случайные блуждания, для $H>1/2$ имеет место ускоряющийся (персистентный) режим; для $H<1/2$ реализуется замедляющийся (антиперсистентный) режим. Используя теорему Мандельброта (Mandelbrot B., 1977), можно

перейти от описания закона Херста к фрактальной размерности (D_f):

$$D_f=2-H$$

Это позволяет сделать выводы как о типе эволюции (прогнозе) заболевания (с уменьшением D_f от 2 до 1 прогноз утяжеляется), так и о типах биохимических реакций, лежащих в основе осцилляционного режима гликемической кривой (с уменьшением D_f от 2 до 1 роль автокаталитических реакций уменьшается). Таким образом, информацию о течении диабета можно получить из анализа гликемической кривой (Рис. 1), и представить графически (Рис. 2). Фрактальный метод оценки вариабельности гликемии «осцилляторного типа» является перспективным методом оценки гликемического контроля, если в качестве «размаха» использовать параметры областей на плоскости Пуанкаре или другие характеристики обобщённых случайных блужданий в нелинейном взаимодействии подсистем.

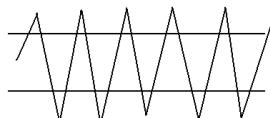


Рис. 1. Осцилляторный режим гликемической кривой

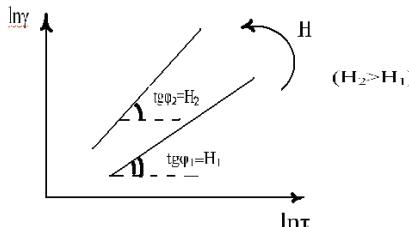


Рис. 2. Схема вычисления показателей Херста

Литература:

- 1) Feder J. Jossang T., Rosenquist E. (1984) Scaling behavior and cluster fractal dimension determined by light scattering from aggregating proteins. *Phys Rev Lett*, 53, 1403-1406
- 2) Goldberger A.L. et al., (2013) *Goldberger's clinical electrocardiography: a simplified approach* 8th edition Elsevier Saunders.
- 3) Hurst H.E. (1951) Long term storage capacity of reservoirs. *Trans Am Soc Civ Eng* 116, 770 – 808
- 4) Hurst H.E., Black R.P., Simaika Y.M. (1965) *Long-term storage: a experimental study* (Constable, London)
- 5) B.Kovatchev, C.Cobelli Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:502–510 | DOI: 10.2337/dc15-2035
- 6) Mandelbrot B.B. (1977) *Fractals: form, chance and dimension* (W.H.Freeman, San Francisco)

GLYCEMIC VARIABILITY: NEW METHODS FOR EVALUATING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF HYPOGLYCEMIC THERAPY. FRACTAL METHOD.

N.V.Ivanov, B.L.Oksengendler

In recent years, the positions of nonlinear dynamics (synergetics) in physiology and pathophysiology have been increasingly determined (Liebovitch, L. 1988). There are several branches of medicine and biology, where these approaches have found application: cardiology (Goldberger A.L. et al., 2013), brain physiology (Haken H., 2001), the science of blood clotting (Ataullakhhanov F., 2007). In contrast, in diabetology in this direction only the first steps have been made (eg, Kovatchev B., 2016). Experience shows that from the various methods of synergetics (Malinetsky G.G., 2006), in Science Life most useful are three: the method of nonlinear differential equations (phase portraits, the Poincaré plot), the theory of catastrophes (Tom R., 2002) and methods of fractal geometry (Mandelbrot B., 1977). In this message, on the basis of fractal geometry, the evolution of diabetes from the position of synergetics will be considered. For clarity, let's consider one of the possible regimens of variability of glycemia - the oscillatory regimen (Klimontov V.V., 2016) - fig. 1.

We extract information from two characteristics of this mode:

- 1) the "span" of the oscillating glycemic curve for a certain time and
- 2) standard deviation for a certain time:

$$\left\{ \begin{array}{l} R(\tau) = \max_{1 \leq t \leq \tau} [\Sigma(\xi(u) - <\xi>_\tau)] - \min_{1 \leq t \leq \tau} [\Sigma(\xi(u) - <\xi>_\tau)] \\ S' = (\frac{1}{\tau} \sum_{t=1}^{\tau} \{\xi(t) - <\xi>_\tau\}^2)^{1/2} \end{array} \right.$$

$\xi(t)$ – Peaks of hyperglycemia and hypoglycemia in fig. 1; - time average τ .

Let us compose the quantity: $\gamma(\tau) = R(\tau)/S(\tau)$

and trace its dynamics with increasing time of general observation (γ). In this formulation, the variability of glycemia does not differ from the previously studied and described technique in the empirical law of Hurst (Hurst H.E., 1951). Using this analogy, we can write

$$\gamma(\tau) = (a\tau)^H$$

where H is the Hurst parameter, and a is a certain constant characterizing the nuances of the structure of the system under study.

The empirical law of Hurst, as it turned out later in fractal science (Feder J., 1991), is connected with the problem of "generalized random walks": for $H = 1/2$ there are standard Brownian random walks, for $H > 1/2$ there is an accelerating (persistent) mode; For $H < 1/2$, a decelerating (antipersistent) regimen is realized. Using Mandelbrot's theorem (Mandelbrot B., 1977), one can proceed from the description of the Hurst law to fractal dimension (D_f):

$$D_f = 2 - H$$

This allows us to draw conclusions about both the type of evolution (prognosis) of the disease (with a decrease in D_f from 2 to 1, the prognosis becomes heavier) and the types of biochemical reactions underlying the oscillation regimen of the glycemic curve (with a decrease in D_f from 2 to 1, the role of autocatalytic reactions decreases). Thus, information on the course of diabetes can be obtained from the analysis of the glycemic curve (Fig. 1), and presented graphically (Fig. 2). A fractal method for assessing the variability of glycemia "of the oscillator type" is a promising method for assessing glycemic control if the parameters of regions on the Poincaré plane or other characteristics of generalized random walks in the nonlinear interaction of subsystems are used as a "swing".

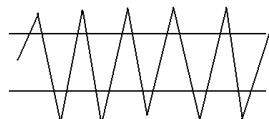


fig. 1. Oscillator mode of the glycemic curve

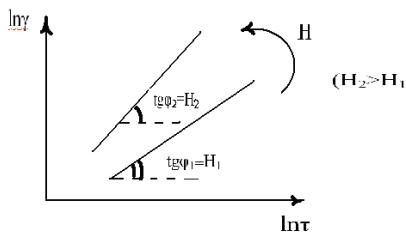


fig. 2. Scheme of calculation of Hurst indicators

Reference:

- 1) Feder J. Jossang T., Rosenquist E. (1984) Scaling behavior and cluster fractal dimension determined by light scattering from aggregating proteins. *Phys Rev Lett*, 53, 1403-1406
- 2) Goldberger A.L. et al., (2013) *Goldberger's clinical electrocardiography: a simplified approach* 8th edition Elsevier Saunders.
- 3) Hurst H.E. (1951) Long term storage capacity of reservoirs. *Trans Am Soc Civ Eng* 116, 770 – 808
- 4) Hurst H.E., Black R.P., Simaika Y.M. (1965) *Long-term storage: a experimental study* (Constable, London)
- 5) B.Kovatchev, C.Cobelli Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:502–510 | DOI: 10.2337/dc15-2035
- 6) Mandelbrot B.B. (1977) *Fractals: form, chance and dimension* (W.H. Freeman, San Francisco)



О ДРУГИХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДАХ, КОТОРЫЕ ЧАСТО ПОРАЖАЮТСЯ, НО КОТОРЫМИ ПРЕНЕБРЕГАЮТ

Х. Лавалл

Заболевания периферических артерий относятся к наиболее значимым осложнениям среди пациентов с сахарным диабетом. Этот термин включает стенозы, окклюзии и, в меньшей степени, аневризматические сосудистые поражения у пациентов с сахарным диабетом. Артериальные сосудистые осложнения обычно встречаются в более старшем возрасте в зависимости от длительности заболевания. Распространенность ОБПА у пациентов старше 70 лет составляет около 20%. При этом только у 25% пораженных пациентов имеются симптомы.

Диабет – наиболее важный фактор риска для возникновения сниженного периферического артериального кровотока после злоупотребления никотином. Особенно важно для больных диабетом то, что симптомы достаточно часто отсутствуют из-за периферической полинейропатии (ПНП) и ОБПА возникает преждевременно у женщин и мужчин. Наиболее серьезными последствиями диабетической болезни периферических артерий являются изъязвления и низкие (малые) и высокие (большие) ампутации. Количество госпитализированных пациентов, получавших лечение по поводу окклюзионной болезни периферических артерий (ОБПА), возрастает по всей стране. Доля больных диабетом также неуклонно увеличивается в последние годы и составляет сейчас практически 50% при критической ишемии конечностей. Количество высоких ампутаций в Германии из-за заболеваний периферических артерий достигает 16000 в год, из которых более чем 70% выполнены у людей с сахарным диабетом. У больных диабетом риск высоких ампутаций увеличивается примерно в 20 раз.

Диагностика ОБПА: с этой целью рекомендуются инвазивное гемодинамическое функциональное обследование, измерение лодыжечного и пальцевого давления (ЛПИ или ППИ), импульсная допплерометрия, дуплексная сонография и транскутанская оксиметрия (TсрO₂). Совместно с визуализирующими методами такими, как ультразвуковое дуплексное сканирование, МР – ангиография, КТ – ангиография, они облегчают постановку верного диагноза. Только пальпации пульса на стопе недостаточно. Реваскуляризация при ишемической форме синдрома диабетической стопы (СДС): Больным диабетом с критической ишемией конечности, имеющим множество сопутствующих заболеваний, по возможности реваскуляризация должна проводиться эндоваскулярно, и с проведением соответствующей экспертизы. Новые технические разработки (стенты, выделяющие лекарства- DES; баллонные катетеры с лекарственным покрытием- DEB) в дальнейшем повысят степень расширения просвета. Несмотря на некоторое менее значительное раскрытие после эндоваскулярного вмешательства, доля спасенных конечностей со-поставима с результатом после шунтирования сосудов. Эндоваскулярные и открытые хирургические вмешательства не конкурирующие методы, они дополняют друг друга в специализированных сосудистых центрах. Больные диабетом с прогрессирующей почечной недостаточностью имеют значительно более плохой прогноз относительно технического успеха, раскрытия, отдаленных последствий и выживаемости.

OTHER VESSELS FREQUENTLY AFFECTED, OFTEN NEGLECTED – THE PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

H. Lawall

Peripheral arterial disorders of the arteries are one of the main complications of patients with diabetes mellitus. The term includes stenoses, occlusions and, to a lesser extent, aneurysmal vascular lesions in patients with diabetes mellitus. Arterial vascular lesions usually occur in a higher age depending on duration of disease. The prevalence of PAOD in patients over 70 years of age is about 20%. Only 25% of affected patients have symptoms. Diabetes is the most important risk factor for the occurrence of reduced peripheral arterial blood flow after nicotine abuse. It is particularly important for diabetics that symptoms are often absent due to the PNP and the PAOD often occurs prematurely in women and men. The most important consequences of diabetic peripheral arterial disease are ulcerations and minor (minor) and high (major) amputations.

The number of inpatients treated with peripheral arterial occlusive disease (PAOD) is increasing nationwide. The proportion of diabetic patients has also risen steadily in recent years and is now almost 50% in critical extremity ischemia. The number of high amputations in Germany due to peripheral arterial disorders is about 16,000 per year, of which more than 70% are performed in people with diabetes mellitus. The risk of a high amputation is increased by about 20-fold for diabetics. Diagnostics of PAOD: As an invasive haemodynamic functional examination, ankle and toe pressure measurements (ABI or TBI), Doppler pulse analysis, duplex sonography and transcutaneous oxygen pressure measurement (tcPO₂) are recommended. Together with imaging methods as duplex ultrasound, MR angiography, CT-angiography) they enable the right diagnosis. The palpation of the foot pulses alone is not sufficient. Revascularization in ischemic DFS: Multimorbid diabetic patients with critical limb ischemia should first be revascularized endovascularly, if possible and with appropriate expertise.

New technical developments (DES, DEB) further improve openness rates. Despite a somewhat poorer openness after endovascular intervention, the rate of limb salvage is comparable to the result after bypass surgery. Endovascular and open surgical procedures are not competing methods but complement each other in specialized vascular centers. Diabetics with advanced renal insufficiency have a much poorer prognosis with regard to technical success, openness, legacies and survival.

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ – МОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

У. Плёкингер

Определение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как стеатоз 5-10% гепатоцитов согласно данным ультразвукового исследования или protonной магнитной спектроскопии после исключения других заболеваний печени. Диагностика стеатогепатита требует гистологического исследования и базируется на выявлении стеатоза и набухания клеток печени, обнаружение некроза гепатоцитов и сопровождается воспалением долек. Гистологическая оценка стадии стеатогепатита в соответствии с распространённостью фиброза: ранний фиброз, то есть отсутствие или слабо выраженный фиброз (0-1 балл), фиброзный стеатогепатит со выраженным фиброзом (более 2 баллов) или выраженный стеатогепатит с фиброзом (3 балла, то есть фиброз с образованием септ) и конечная стадия – цирроз. Кроме этого гепатоцеллюлярная карцинома может быть конечной стадией стеатогепатита. НАЖБП и стеатогепатит необходимо дифференцировать с алкогольной болезнью печени, лекарственным гепатитом и вирусным гепатитом С. Будущее дифференциальной диагностики – это гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, целиакия, болезнь Вильсона, гипобеталипопroteinемия, гипопитуитаризм и гипотиреоз, голодание, парентеральное питание, дефицит лизосомальной липазы.

Эпидемиология. 25% жителей всего мира болеют НАЖБП. В западных странах НАЖБП диагностируется у 17-46% взрослого населения и около 7% среди худых женщин (без повышения трансаминаз). Предполагаемая заболеваемость 20-86 на 1000 чел. населения диагностируется при повышении трансаминаз и/или ультразвуковом исследовании и 34 на 1000 чел. населения при выполнении магнитной спектроскопии. НАЖБП – значимый фактор риска развития сахарного диабета 2 типа, кардиоваскулярных заболеваний, стеатогепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В качестве диагностического критерия используется печеночная фракция жира > 5%. У 50-60% пациентов с СД 2 типа может быть диагностирована НАЖБП при ультразвуковом исследовании или МРТ. Стеатогепатит диагностируется у 22% пациентов с СД 2 типа с гистологическим подтверждением и у 3,7% пациентов без сахарного диабета. По крайней мере, у 7% пациентов с сахарным диабетом выявляется цирроз печени при первичном выполнении эластографии.

Патофизиология. Этиопатогенез НАЖБП и стеатогепатита - это излишний калораж диеты, употребление насыщенных жиров, быстроусвояемых углеводов и фруктозы, а также недостаточное количество физических нагрузок. Таким образом, все факторы, приводящие к ожирению, будут факторами риска для развития НАЖБП и стеатогепатита. У пациентов со специфическим полиморфизмом есть генетические диспозиции стеатогепатита - PNPLA3 и TM6SF2. Однако их исследование не рекомендуется использовать в целях скрининга.

Диагностика. По современным рекомендациям скрининг необходимо проводить паци-

ентам старше 50 лет с СД 2 типа и/или метаболическим синдромом. При случайно выявленном диагнозе НАЖБП/стеатогепатит, у пациента необходимо исключить гепатиты другого генеза и употребление таких лекарственных средств как метотрексат, глюкокортикоиды, амиодарон и тамокси芬. Биомаркеры, такие как тесты Score, фибротест и фиброметр могут использоваться при установлении диагноза. Пациентам, имеющим факторы риска развития НАЖБП/стеатогепатита без сопутствующей патологии, рекомендовано обследование раз в 2-3 года, пациентам с фиброзом или стеатогепатитом – один раз в год и с циррозом печени – один раз в 6 месяцев. НАЖБП/стеатогепатит непосредственно являются факторами риска для развития СД 2 типа, ночного апноэ, СПКЯ, гипогонадизма и накопления висцерального жира. У 20% пациентов с СД2 наблюдается прогрессирование заболевания с быстрым развитием фиброза. Прогрессирование фиброза по стадиям при неалкогольной жировой болезни печени происходит каждые 14 лет, при стеатогепатите – каждые 7 лет. Кардиоваскулярная смертность при НАЖБП более вероятна, чем при заболеваниях печени другого генеза.

Основной метод лечения – это модификация образа жизни. Снижение массы тела на 7% уменьшает активность трансаминаz, улучшает гистологическую картину и уменьшаются факторы риска развития НАЖБП. Рекомендуется снижение потребляемых калорий (специальной диеты не требуется) и ежедневные физические нагрузки.

В заключение, НАЖБП является распространенным заболеванием, особенно у пациентов с СД 2 типа и ожирением или метаболическим синдромом. Риск развития НАЖБП высок у худых людей с генетическими диспозициями - PNPLA3 или TM6SF2. НАЖБП является фактором риска развития СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Самый эффективный вариант лечения – это модификация образа жизни, ограничение калорий и регулярные физические упражнения.

NASH (NONE-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS) – A TREATABLE RISK FACTOR FOR DIABETES DEVELOPMENT

U. Plöckinger

Definition NAFLD is defined by macroscopic hepatic steatosis in 5-10% of hepatocytes diagnosed by either ultrasound or proton magnetic spectroscopy, after exclusion of other liver diseases. The diagnosis of NASH requires histological examination and relies on the demonstration of steatosis and ballooning of liver cells, indicating cell death, accompanied by lobular inflammation. NASH can be graded according to the extension of fibrosis: early NASH i.e. no or only mild fibrosis (F0-F1), fibrotic NASH with significant fibrosis (>F2) or advanced NASH with fibrosis (F3, i.e. bridging fibrosis) and finally NASH cirrhosis. Hepatocellular carcinoma may be the end-stage of NASH. NAFLD and NASH will have to be differentiated from alcoholic liver disease, drug-induced and hepatitis C virus fatty liver disease. Further differential diagnosis are hemochromatosis, autoimmune hepatitis, coeliac disease, M. Wilson, hypo fs-lipoproteinemia, hypopituitarism and hypothyroidism, starvation, parenteral nutrition and lysosomal lipase deficiency.

Epidemiology The global prevalence of NAFLD is 25%. In western countries, NAFLD can be diagnosed in 17-46% of adults and about 7% of slim women (without elevated transaminases). The incidence is estimated to be 20-86/1000/y, diagnosed by elevated transaminases and/or ultrasound and 34/1000/year when diagnosed by magnetic spectroscopy. NAFLD is a significant risk factor for diabetes mellitus type 2 (DM2), cardiovascular diseases (CVD), NASH, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. If a hepatic fat-fraction >5% is used as a diagnostic criterion, 50-60% of patients with DM2 will have to be considered positive for NAFLD diagnosed by either ultrasound or MRI. NASH can be diagnosed in up to 22% of DM2 by histological evaluation and in 3.7% in those without DM. At least 7% of diabetic patients will have progressive cirrhosis when first diagnosed by MR Elastography.

Pathophysiology The aetiopathology of NAFLD/NASH is related to excessive caloric intake, the amount of saturated fat, rapidly absorbed carbohydrates and fructose content of the food, as well as lack of exercise. Thus, all factors leading to obesity will be risk factors for NAFLD/NASH as well. There are genetic dispositions for NASH in patients with a specific polymorphism of the palatin-like phospholipase-domain containing 3 (PNPLA3) and transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) variants. However, general screening is not recommended.

Diagnosis Current guidelines recommend screening for NAFLD/NASH in patients > 50 years of age with DM2 and/or metabolic syndrome. Diagnosis of NAFLD/NASH in patients incidentally diagnosed with steatosis should exclude hepatitis, drugs (methotrexate, steroids, amiodarone and tamoxifen). Biomarkers such as NAFLD fibrosis test Score, Fibrotest and Fibrometer may be helpful in establishing the diagnosis. In patients with risk factors for NAFLD/NASH follow up is recommended in those without comorbidities every 2-3 years, those with fibrosis or NASH yearly and those with cirrhosis every 6 months.

NAFLD/NASH is per se a significant risk factor for DM2, sleep apnoea, PCOS, hypogonadism and visceral fat accumulation. Progression of the disease with rapid fibrotic development can be seen in 20% of DM2 patients. NAFLD progression by one grade of fibrosis occurs every 14 years, with NASH every seven years. In NAFLD cardiovascular death is more likely than death due to liver disease.

Therapeutic options are lifestyle modifications. A 7% loss of body weight is helpful in reducing transaminases, improving histology and risk factors imposed by NAFLD. No specific diet is recommended other than the reduction of calories. Daily exercise is recommended.

In conclusion, NAFLD is a common disease especially in those with DM2 and obesity or metabolic syndrome. A genetic variant of PNPLA3 or TM6SF2 poses a risk even in slim persons. NAFLD is a risk factor for DM2, CVD, NASH, cirrhosis and HCC. The most effective treatment option is lifestyle intervention with caloric restrictions and regular exercise.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ЖКТ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Н.В. Барышникова

Наиболее сложным и значимым для человека является микробиоценоз ЖКТ, где сосредоточено более 60% всей микробиоты. Относительно недавно «кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, стали расцениваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей...» (Тутельян В.А., Попова Т.С., 2002). В условиях нормооценоза микрофлора желудочно-кишечного тракта оказывает существенное влияние на организм человека, в частности участвует в регуляции обмена белков, жиров и углеводов. Роль кишечной микрофлоры в метаболизме глюкозы и инсулина заключается в стимуляции синтеза инсулина; синтезе инсулиноподобных субстанций, влиянии микробных метаболитов на чувствительность инсулиновых рецепторов. Метabolicкие изменения при развитии нарушений кишечной микрофлоры затрагивают в первую очередь липидный обмен с последующим вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы и нарушением углеводного обмена. При развитии дисбиоза кишечника утрачиваются основные функции его микробиоты, что ведет к нарушению гомеостаза, усилинию перекисных и обменных процессов в организме человека. Формирующийся окислительный стресс, сопровождающийся нарушением функции эндотелия и усиленным окислением ЛПНП, ведет к гиперинсулинемии за счет снижения чувствительности к инсулину в надпочечниках, мышечной, печеночной и жировой ткани. В результате наступает декомпенсация углеводного обмена и формируется сахарный диабет 2-го типа. В работах некоторых авторов показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и лиц в состоянии предиабета увеличено содержание в желудочно-кишечном тракте трех специфических представителей микробиоты: бактерий родов *Blautia*, *Serratia* и *Akkermansia*. С другой стороны нарушения кишечной микрофлоры могут быть и вторичными, т.е. могут развиваться как следствие длительно существующего сахарного диабета 2 типа. Следовательно, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при наличии клинических или клинико-лабораторных признаков дисбиоза кишечника в комплекс лечебных мероприятий рекомендуется вводить препараты для коррекции микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, в частности пробиотики.

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES

N.V. Baryshnikova

The largest and most significant for the person is the microbiocenosis of gastro-intestinal tract where more than 60% of all microbiota are concentrated. Recently “intestinal microflora, in particular bacteria of gut, began to be regarded as the main determinant of health and diseases at people ...” (Tutelyan V.A., Popova T.S., 2002). In the normal conditions microflora of gastro-intestinal tract has significant effect on a human organism, in particular participates in regulation of balance of proteins, fats and carbohydrates. The role of intestinal microflora in metabolism of glucose and insulin consists in insulin synthesis stimulation; synthesis insulin-like substances, influence of microbial metabolites on sensitivity of insulin receptors. Metabolic changes at development of disorders of intestinal microflora affect first of all lipid balance with the subsequent involvement in pathological process of a pancreas and disorders of carbohydrate balance. At development of a colon disbiosis the main functions of his microbiota are lost that leads to disorders of a homeostasis. The formed oxidative stress which is followed by malfunction an endothelium and the strengthened oxidation of LDLP conducts to a hyperinsulinemia due to decrease in sensitivity to insulin in adrenal glands, muscular, hepatic and fatty tissue. The decompensation of carbohydrate balance is caused and diabetes of the 2nd type is formed. In works of some authors it is shown that patients with diabetes 2 type and persons with prediabetic condition have three increased specific types of microbiota bacteria: Blautia, Serratia and Akkermansia. On the other side disorders of intestinal microflora can be and secondary, i.e. can develop as a result of diabetes mellitus 2 type. Therefore, those patients with diabetes 2 type who have clinical or clinical-laboratory signs for improve of colon microbiota can take medicine for correction of a microbiocenosis of digestive tract, in particular a probiotics.

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ: ОТ ПОНИМАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ К СОВРЕМЕННЫМ КОНЦЕПЦИЯМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

P.-M. Holterhus

Нарушение полового развития (НПР), прежде всего интерсексуальные, представляют собой группу редких или очень редких, и в основном врожденных нарушений сексуальной детерминации и половой дифференциации. НПР характеризуется несоответствием генетического пола, гонадного пола и половых органов и часто ассоциируется с проблемами гендерной идентичности. Фенотипический пол варьирует от нормального мужского до нормальных женских наружных половых органов, с возможным сочетанием женских и мужских структур. НПР происходит либо только из-за хромосомных и моногенных форм, либо вследствие последующих нарушений половых гормонов. Для того, чтобы понимать НПР, необходимо полное понимание нормального развития генетического пола, гонадного пола, фенотипического пола и психологического пола. Андрогенный рецептор, помимо связывания тестостерона и дигидротестостерона, регулирует экспрессию генов-мишеней. Это эндокринное «conditio sine qua non» (обязательное условие) для нормальной мужской половой дифференциации у людей - 46, XY. Инактивирующие мутации в гене андрогенного рецептора приводят к синдрому нечувствительности к андрогенам, как полному, так и частичному, одной из наиболее распространенных причин 46, XY-НПР. Лекция будет охватывать наиболее важные механизмы полового развития и НПР, также речь пойдет о недавно выявленной новой мутации андрогенного рецептора негативного подтипа синдрома нечувствительности к андрогенам- называемого «Синдромом нечувствительности к андрогенам тип 2» (1). В конце лекции будет предложен точный диагностический алгоритм (2), являющийся частью комплексного клинического руководства НПР, включенного в многопрофильный и междисциплинарный центр помощи (2).

Литература:

- 1) Hornig NC, Ukat M, Schweikert HU, Hiort O, Werner R, Drop SL, Cools M, Hughes IA, Audi L, Ahmed SF, Demiri J, Rodens P, Worch L, Wehner G, Kulle AE, Dunstheimer D, Müller-Röfsberg E, Reinehr T, Hadidi AT, Eckstein AK, van der Horst C, Seif C, Siebert R, Ammerpohl O, Holterhus PM. Identification of an AR-mutation negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR-activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3368-4477.
- 2) Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Werner R, Schröder T, Döhnert U, Holterhus PM. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:520-529

DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD): FROM ENDOCRINE UNDERSTANDING OF SEX DEVELOPMENT TO CURRENT CONCEPTS OF CARE

P.-M. Holterhus

Disorders of sex development (DSD), formerly intersexuality, are a group of mostly rare or very rare and mostly inborn disorders of sexual determination and sexual differentiation. DSD is characterized by an incongruity of genetic sex, gonadal sex, and genital sex and is often associated with gender identity problems. Genital phenotypes range from normal male over different degrees of sexual ambiguity to normal female external genitalia. DSD is either due to chromosomal and monogenic forms alone or due to subsequent sex hormone disturbances. In order to understand DSDs, a comprehensive understanding of the normal development of chromosomal sex, gonadal sex, phenotypic sex and psychological sex is necessary. The androgen receptor translates testosterone and dihydrotestosterone actions down to the genome leading to androgen regulated gene expression. This is an endocrine “conditio sine qua non” for normal male sexual differentiation in 46,XY individuals. Inactivating mutations in the androgen receptor gene will lead to androgen insensitivity syndrome, either complete or partial, one of the most common causes of 46,XY DSD. The lecture will cover the most important mechanisms of sexual development and DSD and it will include the very recent identification of a novel androgen receptor mutation negative subtype of androgen insensitivity syndrome called “AIS type 2” (1). This talk will conclude with a suggestion for a straight forward diagnostic algorithm (2) being part of a comprehensive clinical DSD management embedded in a multi – and interdisciplinary center of care (2).

Reference:

- 1) Hornig NC, Ukat M, Schweikert HU, Hiort O, Werner R, Drop SL, Cools M, Hughes IA, Audi L, Ahmed SF, Demiri J, Rodens P, Worch L, Wehner G, Kulle AE, Dunstheimer D, Müller-Röfsberg E, Reinehr T, Hadidi AT, Eckstein AK, van der Horst C, Seif C, Siebert R, Ammerpohl O, Holterhus PM. Identification of an AR-mutation negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR-activity *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 101:3368-4477.
- 2) Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Werner R, Schröder T, Döhnert U, Holterhus PM. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 10:520-529

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Ю.В. Ковалева

Хронический эндометрит (ХЭ) занимает одно из лидирующих мест в структуре причин бесплодия и невынашивания беременности, поэтому остаются актуальными разработка и введение в лечебный алгоритм эффективных способов терапии ХЭ, направленных на восстановление репродуктивной функции.

Сложность лечения ХЭ у пациенток с нарушением репродуктивной функции заключается в том, что необходимо не только добиться элиминации возбудителя, но и восстановить структуру и функциональную активность эндометрия. Длительное течение воспалительного процесса обуславливает развитие рассеянного или очагового (чаще периваскулярного и периглануллярного) фиброза стромы эндометрия, что является причиной нарушений локальной гемодинамики. На фоне склеротических изменений и хронического воспалительного процесса отмечается снижение ангиогенеза. В связи с этим, по мнению большинства специалистов, лечение ХЭ должно быть комплексным, включающим антибактериальную, метаболическую, антиоксидантную, иммуномодулирующую терапию и физиолечение.

Дискуссионными остаются вопросы о целесообразности использования в комплексном лечении ХЭ циклической гормональной терапии. Существует мнение, что при ХЭ оправдано только дифференцированное назначение гормонотерапии при наличии гипофункции яичников или ановуляции. Поскольку экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, это может неблагоприятно отразиться на последующем наступлении и течении беременности. Потенциал к патологической регенерации ткани, который таит в себе хроническое воспаление, при назначении циклической ЗГТ может быть усилен и реализован.

Известно, что в fazу пролиферации высокий уровень эстрадиола в крови усиливает экспрессию собственных рецепторов, а также рецепторов прогестерона в эндометрии. Секреторная трансформация эндометрия и, соответственно, его способность к адекватной имплантации эмбриона зависят от полноценного воздействия эстрогенов во время I фазы менструального цикла и достаточной концентрации и длительности секреции прогестерона в лuteиновую fazу. Кроме того, одной из основных функций эстрадиола в спонтанном, индуцированном или эстрадиол-прогестероновом заместительном цикле является увеличение маточной и, следовательно, эндометриальной перфузии. Во время фолликулярной фазы эстрогены играют важную роль в ангиогенезе, увеличивая дозо-зависимым образом mРНК VEGF. Эстрадиол и прогестерон регулируют большинство идентифицированных маркеров имплантации (пиноподии, интегрин αvβ3 LIF, E-катерин, NOX гены и др.) путем прямого влияния или опосредованно.

С учетом патогенеза нарушений имплантации при ХЭ, все вышесказанное диктует необходимость включения в комплекс реабилитационных мероприятий гормональных

препаратах. Реабилитация эндометрия заключается в применении циклической гормонотерапии натуральными эстрогенами и прогестероном с целью усиленной пролиферации во всех структурах эндометрия, включая сосуды, питающие эндометрий, и создания затем адекватной секреторной трансформации в функциональном слое. Назначение только гестагенных препаратов во II фазе цикла будет недостаточным, так как неполноценная секреторная трансформация эндометрия обусловлена не только или не столько снижением уровнем прогестерона во II фазу цикла, сколько нарушением экспрессии рецепторов к прогестерону.

Циклическая гормональная терапия обеспечивает не только пролиферацию, но и высокий уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, ускорение внутриклеточных регенеративных реакций с реализацией секреторного фенотипа в эндометрии, что способствует усилению внутриклеточной регенерации и полноценному секреторному моделированию эндометрия.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN THE REHABILITATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Yu.V. Kovalyova

Chronic endometritis is one of the leading causes of infertility and miscarriage, therefore, the development and introduction into the therapeutic algorithm of effective methods for the therapy of chronic endometritis aimed at restoring the reproductive function remain relevant.

The complicity of the treatment of chronic endometritis in patients with reproductive failure is that it is necessary not only to eliminate the pathogen, but also to restore the structure and functional activity of the endometrium. Prolonged kind of the inflammatory process causes the development of diffuse or focal (more often perivascular and periglomerular) fibrosis of the endometrial stroma, which is the cause of disturbance of local hemodynamics. In the presence of sclerotic changes and a chronic inflammatory process, a decrease in angiogenesis is noted. In this regard, according to most experts, the treatment of chronic endometritis should be complex, including antibacterial, metabolic, antioxidant, immunomodulating therapy and physiotherapy.

Questions about the advisability of using cyclic hormone therapy in the complex treatment of chronic endometritis remain controversial. There is an opinion that in patients with chronic endometritis, only the differentiated purpose of hormone therapy is justified in the presence of ovarian hypofunction or anovulation. Since exogenous estrogens enhance proliferative processes with simultaneous activation of the inflammatory reaction, this can adversely affect the subsequent onset and course of pregnancy. The potential for abnormal tissue regeneration, which is hiding in chronic inflammation, can be intensified and realized when a cyclic HRT is prescribed.

It is known that in the proliferative phase, a high level of estradiol in the blood promotes the expression of its own receptors, as well as the receptors of progesterone in the endometrium. Secretory transformation of the endometrium and, accordingly, its ability to adequate implantation of the embryo depend on the abundant effect of estrogens during the I phase of the menstrual cycle and the sufficient concentration and duration of progesterone secretion in the luteal phase. In addition, one of the main functions of estradiol in a spontaneous, induced or estradiol-progesterone replacement cycle is an increase in uterine and therefore endometrial perfusion. During the follicular phase, estrogens play an important role in angiogenesis increasing VEGF mRNA in a dose-dependent manner. Estradiol and progesterone regulate most of the identified implantation markers (pinopodes, integrin $\alpha\beta 3$, LIF, E-Cadherin, HOX genes, etc.) by direct influence or indirectly.

Taking into account the pathogenesis of implantation disorders in chronic endometritis, all of the above-mentioned necessitates the inclusion of hormonal preparations into the complex of rehabilitation measures. Rehabilitation of the endometrium involves the use of cyclic hormone therapy with natural estrogens and progesterone for the purpose of

enhanced proliferation in all structures of the endometrium, including vessels feeding the endometrium, and then creating an sufficient secretory transformation in the functional layer. The administration of progestogens alone in phase II of the cycle will be insufficient, because the poor secretory transformation of the endometrium is due not only or not so much by the decreased level of progesterone in phase II of the cycle, but to a defect in the expression of progesterone receptors.

Cyclical HRT provides not only proliferation, but also a high level of expression of estrogens and progesterone receptors, acceleration of intracellular regenerative reactions with providing a secretory phenotype in the endometrium, which contributes to enhanced intracellular regeneration and complete secretion modeling of the endometrium.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ И ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. Гетте

С диагностической и терапевтической точек зрения, рак молочной железы является гетерогенным заболеванием. Репертуар терапевтических вариантов зависит не только от стадии заболевания, но также от экспрессии рецепторов стероидных гормонов (рецептор эстрогена (ER)/рецептора прогестерона (PR)), Her2/neu - статус или отсутствие таких рецепторов (1). Внутренние подтипы рака молочной железы определяют терапевтическую стратегию. Например, для люминального А подтипа, который характеризуется экспрессией рецептора эстрогенов и прогестерона, а также отсутствием экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (Her2/neu) человека, рекомендуется эндокринная терапия, тогда как люминальный В подтип, характеризующийся высокой экспрессией антигена Ki67), а иногда и Her2/neu-позитивный статус, комбинация эндокринной терапии и химиотерапии может оказаться наиболее успешной и должна сочетаться с терапией против Her2 в случае гиперэкспрессии Her2/neu. Her2-положительный подтип характеризуется отрицательным статусом рецептора стероидных гормонов и требует комбинации терапии против Her2 и химиотерапии. Наконец, базальнодободный подтип характеризуется высокой скоростью пролиферации / высоким Ki-67 и отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, оставляя химиотерапию единственной альтернативой, поскольку в настоящее время нет таргетных препаратов для лечения этой формы рака. Эта презентация предоставит обзор текущих рекомендаций по эндокринной и химиотерапии карциномы молочной железы, основанных на рекомендациях комитета по молочной железе Германского общества по гинекологической онкологии (AGO) (2)

References:

- 1) T. Sørlie, C.M. Perou, R. Tibshirani, et al. *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.* Proc Natl Acad Sci U S A, 98 (2001), pp. 10869-10874.
- 2) *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer.* W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München (2016) vs 1. Herausgegeben von der Kommission Mamma (vertreten durch: Anton Scharl) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

CYTOTOXIC AND HORMONAL TREATMENT OF MAMMARY CARCINOMA

M. Götte

From a diagnostic and therapeutic perspective, breast cancer is a heterogenous disease. The repertoire of therapeutic options depends not only on the stage of the disease, but also on the expression of steroid hormone receptors (estrogen receptor (ER) /progesterone receptor (PR)), Her2/neu- status, or the absence of such receptors (1). Intrinsic subtypes of breast cancer determine the therapeutic strategy. For example, for the luminal A subtype, which is characterized by steroid hormone receptor expression and a human epidermal growth factor (Her2/neu) negative status, endocrine therapy is recommended, whereas the luminal B subtype, characterized by a highly proliferative phenotype (high Ki67 status) and sometimes Her2/neu-positive status, a combination of endocrine therapy and chemotherapy may prove to be most successful, and should be combined with anti-Her2-therapy in case of Her2/neu overexpression. The Her2-subtype is characterized by a steroid hormone receptor negative status, and requires a combination of anti-Her2 therapy and chemotherapy. Lastly, the basal-like subtype is characterized by a high proliferation rate / high Ki-67 and the absence of hormone receptor expression, leaving chemotherapy as the only option, as no targeted therapies are currently available. This presentation will provide an overview of the current recommendations for endocrine and chemotherapy of mammary carcinoma based on the recommendations of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Breast Committee (2).

References:

- 1) T. Sørlie, C.M. Perou, R. Tibshirani, et al. *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.* Proc Natl Acad Sci U S A, 98 (2001), pp. 10869–10874.
- 2) *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer.* W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München (2016) vs 1. Herausgegeben von der Kommission Mamma (vertreten durch: Anton Scharl) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИРСУТИЗМ

И.П. Серебрякова

Идиопатический гирсутизм (ИГ) характеризуется как рост терминальных волос в андроген-зависимых зонах тела у женщин при отсутствии заболеваний, ассоциированных с повышенной выработкой андрогенов (таких как синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, андроген-продуцирующие опухоли, АКТГ-зависимый гиперкортизолизм, синдромы, связанные с инсулинерезистентностью и гиперинсулиназмом) или уменьшением выработки глобулина связывающего половые гормоны и увеличением пула свободных андрогенов (первичный гипотиреоз). Распространенность ИГ оценивается в 5-10% среди женщин репродуктивного возраста. Идиопатический характер диагностируется примерно у 35% женщин с гирсутизмом (Escobar-Morreale HF et al. 2012).

Оценка выраженности гирсутизма проводится по шкале Ферриман-Галвея (1961 г.). Рост терминальных волос на теле и лице доставляет женщине множество косметических и психологических проблем, снижает уровень самооценки и качество жизни пациенток. У пациенток с ИГ гирсутизм является единственным симптомом, наличие других клинических проявлений гиперандрогенеза, таких как акне, андроидная алопеция, нарушения менструального цикла, ановуляция и бесплодие, черный акантоз, требует проведения дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциирующихся с гирсутизмом, проведения лабораторного исследования, визуализации надпочечников и яичников. Таким образом, ИГ является диагнозом исключения других заболеваний, сопровождающихся развитием гирсутизма, в том числе у женщин с регулярным менструальным циклом.

Традиционными лабораторными тестами является скрининг уровня андрогенов, 17-ОН-прогестерона, гонадотропинов, пролактина, кортизола, ГСПГ, исключение нарушений углеводного обмена, патологии щитовидной железы. Тестами второго порядка является проведение функциональных проб (с дексаметазоном, аналогами АКТГ). Также требуется проведение УЗИ органов малого таза с оценкой структуры яичников согласно консенсусу по проблемам СПКЯ (Роттердам, 2003), проведение МРТ головного мозга и/или гипофиза, визуализация надпочечников методами компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Установление причины гирсутизма крайне важно для назначения патогенетического лечения, направленного в том числе на уменьшение степени гирсутизма.

Среди современных препаратов с доказанной антиандrogenной активностью на сегодняшний день представлены ципротерон ацетат, спиронолактон, флутамид, финастерид, комбинированные эстроген-гестагенные препараты с антиандrogenной активностью входящего в их состав гестагена (диеногест, дросперонон, хлормадинон). При СПКЯ и состояниях, ассоциированных с инсулинерезистентностью, степень гирсутизма может снижаться при длительном приеме метформина. Единственным топическим препаратом, уменьшающим рост волос в андроген-зависимых зонах, является эфлорнитина гидрохлорид. Проводятся также исследования по оценке эффективности наружных лекарственных форм финастерида (Alijanpour R, 2016). В любом случае, эффект лекарственной те-

рапии становится заметным не ранее чем через 3-6 мес. терапии. Для получения более отчетливого косметического эффекта терапия антиандрогенами должна сопровождаться методами эпиляции или обесцвечивания волос. Кроме того, женщины, которые лечатся антиандрогенами, должны надежно предохраняться от беременности в связи с тератогенным действием антиандрогенных препаратов на плод

IDIOPATHIC HIRSUTISM

I.P. Serebryakova

Idiopathic hirsutism (IG) is characterized by excessive growth of terminal hairs in androgen-dependent areas of the women body in the absence of disease associated with increased production of androgens (such as polycystic ovary syndrome, congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, ACTH-dependent hypercortisolism, insulin resistance and hyperinsulinism associated syndromes) or a reduction in the production of sex hormone binding globulin (SHBG) and increased free pool of androgens (primary hypothyroidism). The prevalence of IG is estimated at 5-10% among women of reproductive age. Idiopathic hirsutism diagnosed in approximately 35% of women with hirsutism (Escobar-Morreale HF et al. 2012).

Assessment of severity of hirsutism performed with the Ferriman-Galway scale (1961). The growth of terminal hair on the body and face gives the woman a variety of cosmetic and psychological problems, reduces the level of self-esteem and quality of life of these patients. In IH patients hirsutism is the only symptom, the presence of other manifestations of hyperandrogenism, such as acne, alopecia, menstrual dysfunction, anovulation or infertility, acanthosis nigricans, requires to perform differential diagnosis of diseases associated with hirsutism, to initiate laboratory studies, to make imaging of adrenal glands and ovaries. Thus, IG is a diagnosis of exclusion of other diseases, accompanied by the hirsutism, even in women with regular menstrual cycles. Traditional laboratory tests include estimation of androgens, 17-OH-progesterone, LH, FSH, prolactin, cortisol, SHBG levels, glucose tolerance test performing, confirmation of the thyroid gland abnormalities. Second order tests are functional tests (such as dexamethasone-suppressive test, test with ACTH analogues). Also requires an ultrasound examination to evaluate ovaries structure of the according to the consensus on PCOS (Rotterdam, 2003), MRI of the brain and/or pituitary, imaging of the adrenal glands by computer or magnetic resonance tomography.

Determining the cause of hirsutism is extremely important to assign pathogenetic treatment including a decrease in the hirsutism degree. Among the proven antiandrogenic drugs there are cyproterone acetate, spironolactone, flutamide, finasteride, combined estrogen-progestin drugs with antiandrogenic activity of progestogen (dienogest, drospirenone, chlormadinone). In PCOS patients and other conditions associated with insulin resistance, the degree of hirsutism can be reduced with prolonged use of Metformin. Nowadays the only topical drug that reduces hair growth in androgen-dependent areas is eflornithine hydrochloride. Studies on the evaluation of the effectiveness of external medicinal forms finasteride are also conducted (Alijanpour R, 2016). Thus, the effect of anti-androgen treatment becomes noticeable not earlier than 3-6 months therapy and lasts only as long as this therapy continues. For more marked cosmetic effect drug therapy should be accompanied by physical methods of hair removal or making it less visible. In addition, women who are treated with anti-androgens must be reliably protected from pregnancy due to adverse effect of most anti-androgens on the fetus.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ – КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОК ДЛЯ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

И.О. Чифу

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является ведущей причиной бесплодия у женщин детородного возраста в соответствие с диагностическими критериями Консенсуса в Роттердаме (2003 г.). Этиология заболевания остается предметом исследований, что связано с фенотипической гетерогенностью и ассоциированных с ней метаболических нарушений, среди которых ведущая роль принадлежит инсулинерезистентности (ИР). Наиболее важными проблемами, связанными с СПКЯ, являются повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, бесплодие и осложненное течение беременности. Таким образом, всем пациентам с СПКЯ следует проводить скрининг факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в соответствие с текущими рекомендациями. Изменение образа жизни, направленное на снижение веса у пациенток с избыточным весом и ожирением, а также предотвращение увеличения веса у женщин с СПКЯ и нормальным весом, должны быть первичными лечебными мерами для коррекции как метаболических расстройств, так и ановуляции.

Современным препаратом первой линии для индукции овуляции, когда изменение образа жизни не приводит к существенному улучшению fertильности и исключены другие причины бесплодия, является селективный модулятор эстрогеновых рецепторов кломифена цитрат (КЦ) ввиду его доказанной эффективности в отношении наступления беременностей и рождения живых младенцев, невысокой стоимости, хорошей переносимости и безопасности. Ингибитор ароматазы летrozол является многообещающей альтернативой КЦ, что обусловлено его низким периферическим антиэстрогенным эффектом, но в настоящее время его использование официально не разрешено, до получения данных, подтверждающих безопасность для потомства. У кломифен-резистентных пациенток с СПКЯ также могут использоваться такие методы как стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопическая каутеризация яичников (ЛКЯ). Протоколы с использованием пониженных дозировок гонадотропинов и тщательный мониторинг овуляции являются обязательными для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности при использовании стимуляции овуляции гонадотропинами. ЛКЯ следует рассматривать как метод выбора у пациенток с потенциально затрудненным тщательным наблюдением или у тех, кто нуждается в лапароскопическом исследовании органов малого таза, поскольку этот метод дорогостоящий, инвазивный и часто требует сопутствующей терапии препаратами ФСГ или КЦ. Вспомогательные ре-продуктивные технологии (ВРТ) представляют собой метод 3-й линии, если исключены непроходимость обеих маточных труб или мужской фактор бесплодия.

Подготовительное лечение метформином продемонстрировало увеличение частоты овуляции, наступления беременностей и живорождений в сравнении с приемом плацебо, а также значительное снижение частоты феномена гиперстимуляции яичников в процессе применения ВРТ. Однако, до сих пор непонятно, какое влияние оказывает снижение веса в процессе лечения на эти эффекты метформина. Продолжающийся прием метфор-

мина во время беременности уменьшает риск гестационного диабета, преэклампсии и преждевременных родов и не сопровождается увеличением частоты внутриутробной токсичности или тератогенности. Однако, необходимы дальнейшие исследования для оценки его потенциальной пользы по сравнению с установленными методами индукции овуляции в отношении показателей живорождаемости. Таким образом, метформин следует рассматривать на этапе подготовки к беременности альтернативной терапией или дополнительной терапией по отношению к КЦ у пациенток с СПКЯ с избыточной массой тела и ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе или с диабетом типа 2 (когда модификация образа жизни не дает достаточного эффекта), а также во время проведения методик ВРТ для предотвращения феномена гиперстимуляции яичников. Инозитолы - это компоненты клеточной мембраны, которые регулируют метаболизм глюкозы и функцию яичников посредством передачи сигналов инсулина и ФСГ. Дефицит мио-инозита ассоциирован с ИР и нарушением созревания яйцеклеток, тогда как восполнение дефицита мио-инозита, по-видимому, улучшает гормональные и метаболические показатели, а также результативность ВРТ у женщин с СПКЯ, по эффекту сравнимую с метформином. Принимая во внимание более высокую распространенность дефицита витамина D у пациенток с СПКЯ и предполагаемую корреляцию с овуляторной дисфункцией и ИР, рекомендуется достигать оптимального уровня витамина D на этапе подготовки к беременности.

В ведении беременности у женщин с СПКЯ должен учитываться повышенный риск осложнений, особенно гестационного сахарного диабета, преэклампсии, выкидышей и преждевременных родов. Оценку ИМТ, артериального давления и пробу на толерантность к глюкозе следует провести до зачатия. Скрининг на гестационный сахарный диабет должен проводиться в течение 24 недель, так как большинство осложнений беременности у женщин с СПКЯ связаны с ранним обострением исходной ИР. Однако, терапия осложнений во время беременности у женщин с СПКЯ и без него не имеет различий.

Литература:

- 1) Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, Kathleen M. Hoeger, M. Hassan Murad, Renato Pasquali, Corrine K. Welt. *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. 2013; 98 (12): 4565-4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
- 2) The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod 2008; 23 (3): 462-477. doi: 10.1093/humrep/dem426.
- 3) Abu Hashim, Hatem; *Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence?*. Reprod Biomed Online 2016; 32 (1): 44 – 53. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.09.015

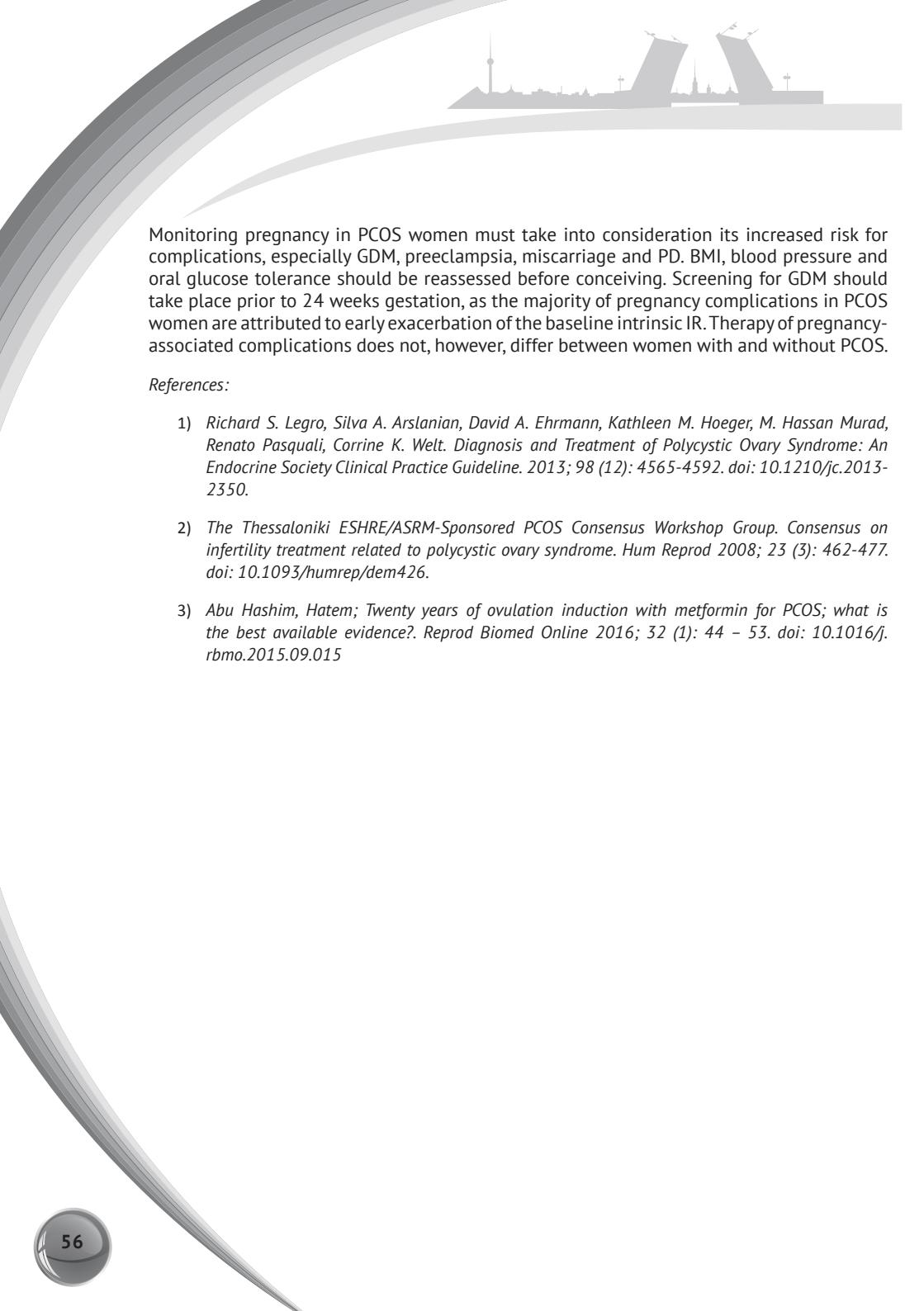
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – CLINIC AND TREATMENT FOR NORMAL PREGNANCY

I.O. Chifu

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is the leading cause for infertility among women of childbearing age when the Rotterdam diagnosis criteria are applied. Its etiology remains a matter of research due to phenotypic heterogeneity and associated metabolic disorders, among which insulin resistance (IR) plays a central role. The most concerning PCOS-associated issues are the increased cardiovascular risk, infertility and high-risk pregnancy. All PCOS women should thus be offered screening for cardiovascular disease risk factors according to guidelines. Lifestyle modifications targeting weight loss in overweight/obese PCOS patients and prevention of weight gain in lean PCOS women should always be included in the first line management of both metabolic and ovulatory disorders.

The current first-line drug therapy for ovulation induction (OI) - when lifestyle optimization fails and other infertility causes have been excluded - is the selective estrogen receptor modulator clomiphene citrate (CC) due to its efficiency regarding pregnancy (PR) and live-birth rates (LBR), low costs, well-tolerated side effects and safety profile. The aromatase inhibitor letrozole, a promising alternative to CC due to lack of anti-estrogenic peripheral effect, is currently used off-label until further data confirms its safety for the offspring. CC-resistant PCOS women are referred either to OI with gonadotropins or laparoscopic ovarian drilling (LOD). A low-dose step-up protocol and close monitoring are mandatory in preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and multiple pregnancies during gonadotropin therapy. LOD should be considered in patients difficult to closely follow-up or those who need laparoscopic pelvic examination, as it is expensive, invasive and often requires adjuvant FSH or CC therapy. Assisted reproductive techniques (ART) represent the 3rd-line approach unless bilateral tubal damage or male infertility is confirmed.

Preconceptional metformin has been shown to improve ovulation, PR and LBR when compared to placebo and it significantly reduced the incidence of OHSS during ART. However it is unclear if its effect is independent of the weight loss that can occur during therapy. Continuing metformin throughout pregnancy reduced the risk of gestational diabetes (GDM), preeclampsia and preterm delivery (PD) with no evidence of increased fetal toxicity or teratogenicity. However further research is needed to assess its potential benefit over established OI therapies in terms of LBR. Metformin should thus be considered in the preconception phase (alternative or adjuvant to CC) in overweight/obese PCOS patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes (when lifestyle modifications fail) as well as during ART to prevent OHSS. Inositol are cell membrane components that regulate glucose metabolism and ovarian function via insulin and FSH signaling. A deficit in myo-inositol has been linked to IR and impaired oocyte maturation, whereas myo-inositol supplementation seems to improve the hormonal/metabolic milieu as well as outcomes of ART in PCOS women similar to metformin. Considering the higher prevalence of vitamin D deficiency in PCOS patients and its assumed correlation with ovulatory dysfunction and IR, an optimal preconceptional vitamin D level should generally be recommended.



Monitoring pregnancy in PCOS women must take into consideration its increased risk for complications, especially GDM, preeclampsia, miscarriage and PD. BMI, blood pressure and oral glucose tolerance should be reassessed before conceiving. Screening for GDM should take place prior to 24 weeks gestation, as the majority of pregnancy complications in PCOS women are attributed to early exacerbation of the baseline intrinsic IR. Therapy of pregnancy-associated complications does not, however, differ between women with and without PCOS.

References:

- 1) Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, Kathleen M. Hoeger, M. Hassan Murad, Renato Pasquali, Corrine K. Welt. *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. 2013; 98 (12): 4565-4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
- 2) The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod 2008; 23 (3): 462-477. doi: 10.1093/humrep/dem426.
- 3) Abu Hashim, Hatem; *Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence?*. Reprod Biomed Online 2016; 32 (1): 44 – 53. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.09.015

МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Ю.В. Ковалева, Н.В. Иванов

Изменение представлений о патогенетических механизмах, лежащих в основе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), а также частое сочетание его с нарушениями обмена липидов и глюкозы привело к изменению алгоритма обследования и тактики лечения женщин с СПКЯ. Выявление роли инсулинерезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии в формировании синдрома и его прогрессировании предопределило новую стратегию в лечении данного заболевания – снижение или устранение ИР.

В последние годы изучается, а в научно-медицинской литературе обсуждается вопрос о целесообразности применения у пациенток с СПКЯ препаратов-сенситайзеров, воздействующих на чувствительность периферических тканей к инсулину и тем самым снижающих уровень циркулирующего инсулина.

Несмотря на то, что применение метформина ассоциировано с более высокой частотой наступления беременности (ОШ 2,31, 95% ДИ 1,52–3,51, 8 исследований, 707 женщин), отсутствуют доказательства более высокой частоты живорождений (главный критерий, используемый для оценки эффективности лечения бесплодия). Применение метформина в лечении бесплодия при СПКЯ стало ограничено с 2007 г., когда в крупном РКИ R.S. Legro и соавт. была выявлена более низкая частота живорождений при использовании метформина по сравнению с КЦ, а также при его комбинации с КЦ. Полученные данные согласуются с результатами последнего Кокрановского метаанализа T. Tang и соавт. (2012), в котором также не было выявлено увеличения частоты родов при монотерапии метформином (ОШ 1,80, 95% ДИ 0,52–6,16) и при его комбинации с КЦ (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,85–1,56) по сравнению с КЦ. Аналогичные результаты получены в метаанализе E. Moll и соавт. (2007), которые не выявили положительного действия метформина в отношении частоты родов ни при его использовании в виде монотерапии (ОР 0,73, 95% ДИ 0,51–1,1), ни в комбинации с КЦ (ОР 1,0, 95% ДИ 0,82–1,3) по сравнению с КЦ. Таким образом, с точки зрения репродукции, отсутствуют преимущества назначения коротких или длинных курсов метформина перед началом использования КЦ у пациенток с СПКЯ, в связи с чем ряд эндокринологических ассоциаций выступает против назначения метформина в качестве первой линии индукции овуляции у пациенток с СПКЯ.

Однако вопрос применения метформина в определенных подгруппах пациенток с СПКЯ активно дискутируется. В частности, у женщин, резистентных к КЦ, было показано, что его применение сопровождается увеличением частоты родов (ОР 6,4, 95% ДИ 1,2–35) [Moll E. et al., 2007]. У женщин с избыточной массой тела так же отмечены преимущества назначения метформина для достижения овуляции и беременности по сравнению с КЦ [Legro R.S. et al., 2007; Morin-Papunen L. et al., 2012]. Поэтому рекомендации ряда ассоциаций рассматривают возможность назначения метформина у женщин с СПКЯ, имеющих СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе, у которых модификация образа жизни оказалась безуспешной (ASRM, 2008; ACOG, 2009; Endocrine Society, 2013).



По данным нескольких метаанализов, назначение метформина перед или во время стимуляции яичников гонадотропинами в протоколах ЭКО также не приводит к улучшению частоты наступления беременности или живорождений. Однако применение метформина в программах ВРТ было ассоциировано со снижением риска СГЯ, частоты выкидышей и увеличением частоты имплантаций, что способствует лучшим репродуктивным исходам у женщин с СПКЯ. Опираясь на эти данные, в рекомендациях Endocrine Society от 2013 г. рассмотрено его использование в качестве адьювантной терапии бесплодия для профилактики СГЯ у женщин с СПКЯ, которым проводится ЭКО.

METFORMIN IN THE TREATMENT OF ANOVULATORY INFERTILITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Yu.V. Kovalyova, N.V. Ivanov

The change in the understanding of the pathogenetic mechanisms underlying the polycystic ovary syndrome (PCOS), as well as its frequent combination with lipid and glucose metabolism disorders, led to a change in the algorithm of examination and treatment tactics for women with PCOS. The identification of the role of insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia in the formation and progression of the syndrome predetermined a new strategy in the treatment of this disease – reducing or eliminating IR.

In recent years, the scientific and medical literature discusses the question of the advisability of using sensitizer drugs that increase the sensitivity of peripheral tissues to insulin and thereby reduce the level of circulating insulin. Because insulin resistance is integral to the pathophysiology of PCOS, it is reasonable to anticipate that improvement in insulin resistance will improve many of the symptoms of PCOS.

Review of the largest trials of metformin therapy in PCOS suggests that metformin has a limited role in the management of reproductive consequences of PCOS. Although metformin is associated with better clinical pregnancy rates (OR 2.31; 95% CI: 1.52 to 3.51; 8 trials; 707 women), there is no evidence of better live birth rates (the main variable used to evaluate the effectiveness of a treatment for infertility). The use of metformin in the treatment of infertility in PCOS has become limited since 2007, when in a large RCS by R.S.Legro et al. a lower incidence of live births was observed with metformin compared with CC, and also with its combination with CC. These data are consistent with the results of the latest Cochrane meta-analysis by T. Tang et al. (2012), in which there was also no increase in the incidence of birth rate with metformin monotherapy (OR 1.80, 95% CI 0.52-6.16) and in combination with CC (OR 1.16, 95% CI 0, 85-1.56) compared with the CC. This meta-analysis concluded that «the use of metformin for improving reproductive outcomes in women with PCOS appears to be limited». Similar results were obtained in the meta-analysis by E. Moll et al. (2007), who did not find a positive effect of metformin on the birth rate, either when used as a monotherapy (RR 0.73, 95% CI 0.51-1.1), or in combination with CC (OR 1.0, 95% CI 0.82-1.3) vs. CC. Thus, from a reproduction standpoint, there is no benefit for use of metformin in short or long periods prior to starting CC treatment in women with PCOS, and therefore a number of endocrinological associations oppose the administration of metformin as the first line ovulation induction in patients with PCOS.

However, the use of metformin in certain subgroups of patients with PCOS is actively debated. Metformin may have some use as an adjuvant agent for infertility in select women with PCOS. In particular, in clomiphene-resistant women, it was shown that its use is associated with an increase in the birth rate (RR 6.4, 95% CI 1.2-35) [Moll E. et al., 2007]. Women with excessive body weight also noted the benefits of metformin administration to achieve ovulation and pregnancy compared with CC [Legro R.S. et al., 2007; Morin-Papunen L. et al., 2012]. Therefore, several societies recommend metformin in women with PCOS who have



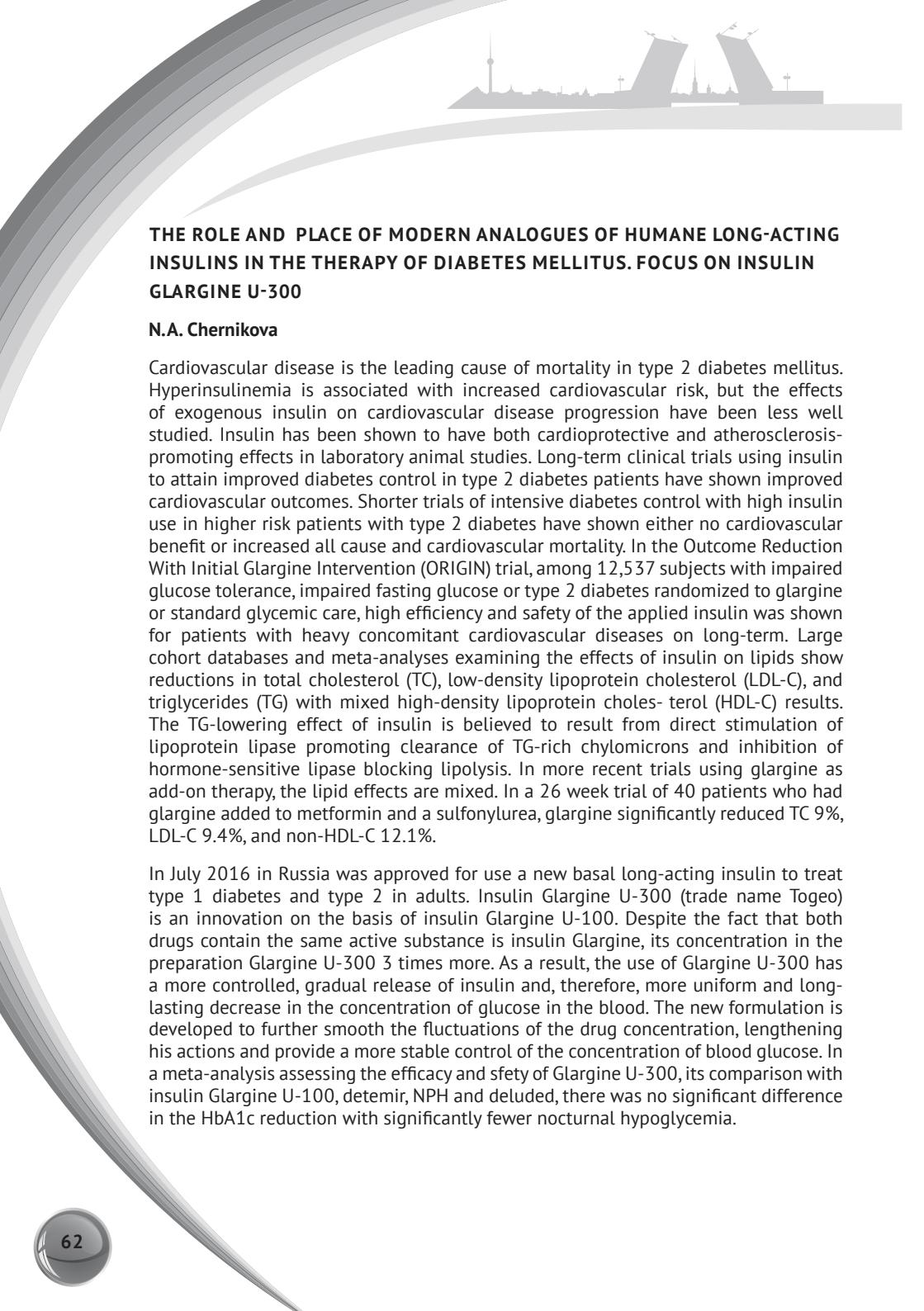
type 2 diabetes or impaired glucose tolerance who fail lifestyle modification (ASRM, 2008; ACOG, 2009; Endocrine Society, 2013).

For assisted reproduction cycles, metformin use prior to or during ovarian stimulation with gonadotropins in IVF/ICSI cycles is also not associated with better clinical pregnancy or live birth rates. However, metformin may reduce the risk of OHSS and miscarriage and improve the implantation rate and promote better reproductive outcomes in women with PCOS. Based on these data, Endocrine Society (2013) suggests the use of metformin as an adjuvant therapy for infertility to prevent OHSS in women with PCOS undergoing IVF.

Н.А. Черникова

Сердечно-сосудистые осложнения - лидирующая причина смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). С гиперинсулинемией ассоциировано увеличение сердечно-сосудистых рисков, при этом эффекты экзогенно вводимого инсулина на сердечно-сосудистые риски изучены недостаточно. Кардиопротективное действие инсулина было доказано, в экспериментальных исследованиях на животных. Многолетние клинические исследования у пациентов с СД 2 типа на инсулине, с достижением целевых параметров гликемии показало уменьшение сердечно-сосудистых осложнений. При этом агрессивная (интенсивная) тактика снижения гликемии с применением больших доз инсулина у пациентов с СД 2 продемонстрировала отсутствие позитивного воздействия на сердечно-сосудистую систему (ССС) и даже приводила к увеличению сердечно-сосудистой смертности. По данным исследования ORIGIN с назначением инсулина гларгин у 12,537 пациентов с СД 2 типа или предиабетом была показана высокая эффективность и безопасность применяемого инсулина у пациентов с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями на долгосрочной основе. Большие когортные исследования и мета-анализы, исследующие эффекты инсулина на липидный профиль, показывают снижение холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и триглицеридов (ТГ). Предполагается, что влияние инсулина на ТГ происходит в результате прямого стимулирования липопротеин-липазы, и ингибирования гормоно-чувствительной липазы, блокирующей липолиз. В 26 недельном исследовании у 40 пациентов с СД 2 типа, которым гларгин был добавлен к метформину и сульфонилмочевине, было получено достоверное снижение ТГ на 9%, ЛПНП на 9.4% и повышение ЛПВП на 12.1% соответственно.

В июле 2016 г. в России был одобрен к применению новый базальный инсулин длительного действия для лечения сахарного диабета 1 и 2 типа у взрослых. Инсулин Гларгин У-300 (торговое название Туджео) представляет собой инновацию на основе инсулина Гларгин У-100. Несмотря на то, что оба препарата содержат одно и то же активное вещество – инсулин Гларгин, его концентрация в препарате Гларгин У-300 в 3 раза больше. В результате этого применение Гларгина У-300 сопровождается более контролируемым, постепенным высвобождением инсулина и, соответственно, более равномерным и длительным снижением концентрации глюкозы в крови. Новая рецептура разработана с целью еще большего сглаживания пиков концентрации препарата, удлинения его действия и обеспечения более стойкого контроля концентрации глюкозы крови. В мета-анализе, оценивающим эффективность и безопасность Гларгина У-300, его сравнения с инсулинами Гларгин У-100, детемир, НПХ и деглюдек, было отмечено отсутствие существенной разницы в снижении HbA1c при существенно меньшем количестве ночных гипогликемий.



THE ROLE AND PLACE OF MODERN ANALOGUES OF HUMANE LONG-ACTING INSULINS IN THE THERAPY OF DIABETES MELLITUS. FOCUS ON INSULIN GLARGINE U-300

N.A. Chernikova

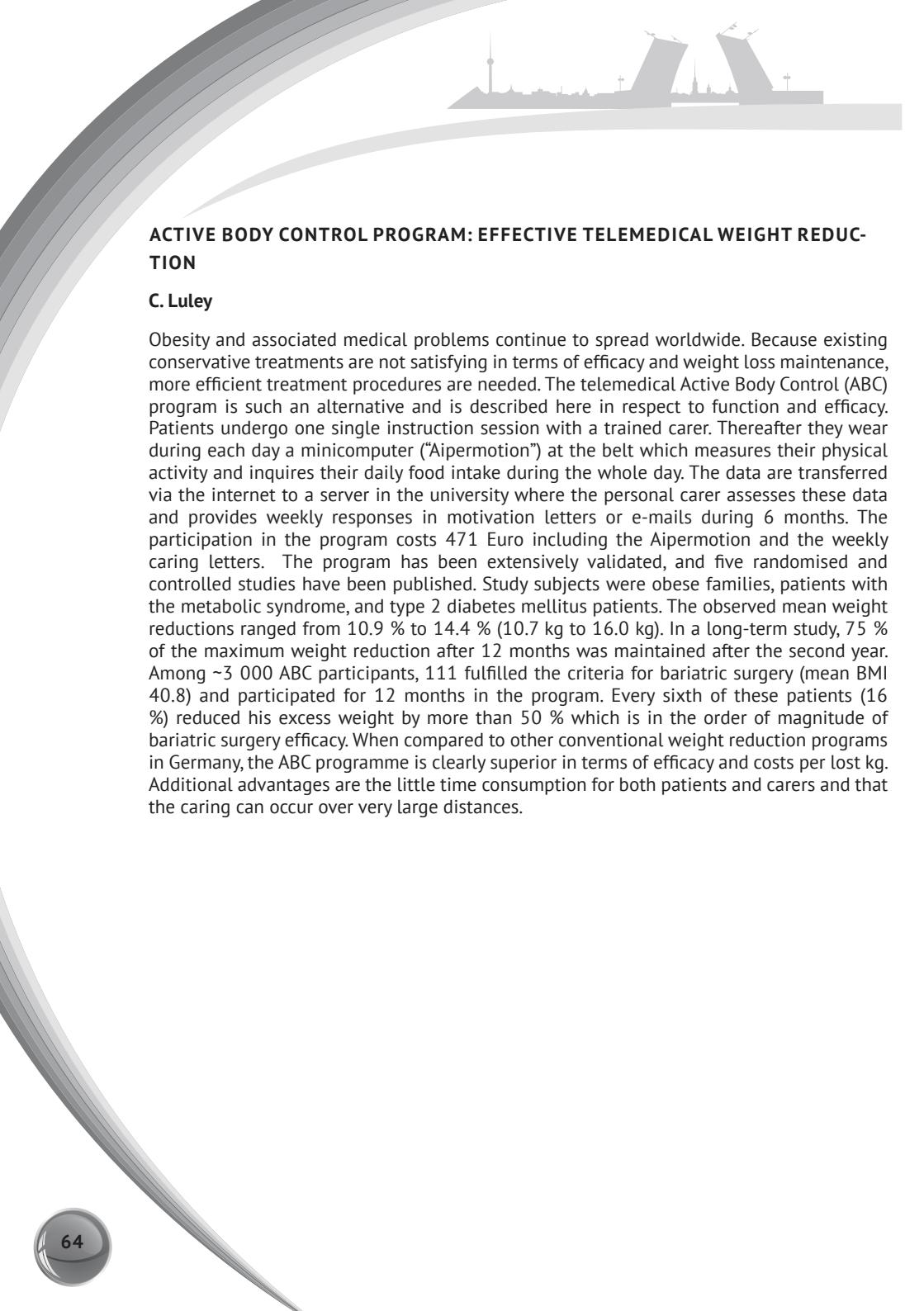
Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in type 2 diabetes mellitus. Hyperinsulinemia is associated with increased cardiovascular risk, but the effects of exogenous insulin on cardiovascular disease progression have been less well studied. Insulin has been shown to have both cardioprotective and atherosclerosis-promoting effects in laboratory animal studies. Long-term clinical trials using insulin to attain improved diabetes control in type 2 diabetes patients have shown improved cardiovascular outcomes. Shorter trials of intensive diabetes control with high insulin use in higher risk patients with type 2 diabetes have shown either no cardiovascular benefit or increased all cause and cardiovascular mortality. In the Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial, among 12,537 subjects with impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose or type 2 diabetes randomized to glargine or standard glycemic care, high efficiency and safety of the applied insulin was shown for patients with heavy concomitant cardiovascular diseases on long-term. Large cohort databases and meta-analyses examining the effects of insulin on lipids show reductions in total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG) with mixed high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) results. The TG-lowering effect of insulin is believed to result from direct stimulation of lipoprotein lipase promoting clearance of TG-rich chylomicrons and inhibition of hormone-sensitive lipase blocking lipolysis. In more recent trials using glargine as add-on therapy, the lipid effects are mixed. In a 26 week trial of 40 patients who had glargine added to metformin and a sulfonylurea, glargine significantly reduced TC 9%, LDL-C 9.4%, and non-HDL-C 12.1%.

In July 2016 in Russia was approved for use a new basal long-acting insulin to treat type 1 diabetes and type 2 in adults. Insulin Glargine U-300 (trade name Togeо) is an innovation on the basis of insulin Glargine U-100. Despite the fact that both drugs contain the same active substance is insulin Glargine, its concentration in the preparation Glargine U-300 3 times more. As a result, the use of Glargine U-300 has a more controlled, gradual release of insulin and, therefore, more uniform and long-lasting decrease in the concentration of glucose in the blood. The new formulation is developed to further smooth the fluctuations of the drug concentration, lengthening his actions and provide a more stable control of the concentration of blood glucose. In a meta-analysis assessing the efficacy and safety of Glargine U-300, its comparison with insulin Glargine U-100, detemir, NPH and deluded, there was no significant difference in the HbA1c reduction with significantly fewer nocturnal hypoglycemia.

ПРОГРАММА АКТИВНОГО КОНТРОЛЯ ЗА ТЕЛОМ: ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ВЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

К. Лулей

Распространенность ожирения и связанных с ним медицинских проблем продолжает расти во всем мире. В силу того, что существующие консервативные методы лечения не удовлетворительны с точки зрения удержания результата достигнутого веса, нужны более эффективные лечебные воздействия. Телемедицинская программа активного контроля тела (ABC) является такой альтернативой, ее функциональность и эффективность представлены в этой работе. Пациенты проходят один сеанс обучения с квалифицированным сотрудником. После этого они носят на поясе миникомпьютер «Aipermotion», который ежедневно оценивает физическую активность и собирает информацию о потреблении пищи в течение всего дня. Данные передаются через интернет на сервер Университета, где персональный ассистент оценивает эти данные и отправляет еженедельно письма с рекомендациями по поддержанию мотивации по электронной почте в течение 6 месяцев. Участие в программе стоит 471 евро, включая Aipermotion и еженедельное консультирование. Программа была тщательно валидизирована, опубликованы результаты пяти рандомизированных контролируемых исследований. Испытуемыми являлись пациенты с конституциональным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Среднее снижение веса, которое наблюдалось у пациентов, составило от 10,9% до 14,4 % (10,7 кг до 16,0 кг). В долгосрочном исследовании после второго года наблюдения отмечалось удержание результата в 75 % от максимальной потери веса после 12 месяцев. Среди ~3 000 участников программы ABC, 111 пациентов имели показания для проведения бariatрической операции (средний показатель ИМТ 40,8 кг/м²). После 12 месяцев участия каждый шестой из этих пациентов (16 %) снизил вес более чем на 50 %, что на порядок эффективнее бariatрической хирургии. По сравнению с другими традиционными программами снижения веса в Германии, программа ABC явно превосходит их по эффективности и затратам на каждый потерянный килограмм. Дополнительные преимущества - небольшие затраты времени как для пациентов, так и для персонала, проводящего консультирование, а также то, что взаимодействие может осуществляться на очень больших расстояниях.



ACTIVE BODY CONTROL PROGRAM: EFFECTIVE TELEMEDICAL WEIGHT REDUCTION

C. Luley

Obesity and associated medical problems continue to spread worldwide. Because existing conservative treatments are not satisfying in terms of efficacy and weight loss maintenance, more efficient treatment procedures are needed. The telemedical Active Body Control (ABC) program is such an alternative and is described here in respect to function and efficacy. Patients undergo one single instruction session with a trained carer. Thereafter they wear during each day a minicomputer ("Aipermotion") at the belt which measures their physical activity and inquires their daily food intake during the whole day. The data are transferred via the internet to a server in the university where the personal carer assesses these data and provides weekly responses in motivation letters or e-mails during 6 months. The participation in the program costs 471 Euro including the Aipermotion and the weekly caring letters. The program has been extensively validated, and five randomised and controlled studies have been published. Study subjects were obese families, patients with the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus patients. The observed mean weight reductions ranged from 10.9 % to 14.4 % (10.7 kg to 16.0 kg). In a long-term study, 75 % of the maximum weight reduction after 12 months was maintained after the second year. Among ~3 000 ABC participants, 111 fulfilled the criteria for bariatric surgery (mean BMI 40.8) and participated for 12 months in the program. Every sixth of these patients (16 %) reduced his excess weight by more than 50 % which is in the order of magnitude of bariatric surgery efficacy. When compared to other conventional weight reduction programs in Germany, the ABC programme is clearly superior in terms of efficacy and costs per lost kg. Additional advantages are the little time consumption for both patients and carers and that the caring can occur over very large distances.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Н.В. Иванов

В исследовании EMPA-REG Outcome препарат эмпаглифлозин (ЭМПА) – ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГТ-2) продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной терапии у пациентов сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями: снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти составило 14% в группе ЭМПА ($OP = 0,86$; 95% ДИ от 0,74 до 0,99; $p = 0,04$).¹ Однако, следует обратить внимание на тот факт, что в группе ЭМПА наблюдалось значительное снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН). Возможные механизмы этого явления объяснялись тем, что терапия ЭМПА по сравнению с плацебо была связана со снижением массы тела, уменьшением окружности талии, снижением уровня мочевой кислоты, снижением систолического и диастолического артериального давления, без повышения частоты сердечных сокращений, а также повышением уровня липопротеинов высокой плотности в крови.

В настоящее время все чаще обсуждаются две теории, объясняющие снижение частоты развития СН и смертности на фоне терапии иНГТ-2. Первая теория – «диуретическая». Она базируется на данных, что небольшой осмотический диурез и натриуриз на фоне терапии иНГТ-2 приводят к снижению объема циркулирующей крови, уменьшению преднагрузки на сердце и, соответственно, уменьшению проявлений СН.² В пользу этой концепции свидетельствует снижение уровня предсердного натриуретического пептида в крови и повышение уровня гематокрита у пациентов, получающих лечение ЭМПА.² Снижение нагрузки на сердце и уменьшение объема циркулирующей крови приводит к уменьшению активности тканевой системы ренин-ангиотензин-альдостерон и замедлению процессов ремоделирования сердечно-сосудистого русла.

Вторая теория, объясняющая кардиопротективные свойства иНГТ-2 – «кетонемическая». Есть данные, свидетельствующие о повышении уровня кетонов в крови пациентов, получающих терапию иНГТ-2.³ Кетоны из системного кровотока попадают в кардиомиоциты и усиливают их энергетический потенциал, что соответственно приводит к усилению сократительной способности миокарда и снижению риска СН и сердечно-сосудистой смертности. Обе теории требуют дальнейшего изучения, поскольку они и будут определять целевых пациентов, для которых группа иНГТ-2 будет наиболее целесообразна в качестве первой линии терапии СД2.

Литература:

1. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 2015; 373(22), 2117–28. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1515920



2. Heerspink Hiddo J.L. et al. *Cardiovascular Risk and SGLT2 Inhibition. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms and Clinical Application.* *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
3. Mudaliar, S., Alloju, S., & Henry, R. R. *Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis.* *Diabetes Care,* 2016; 39(7), 1115–22.

SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS AND HEART FAILURE

N.V. Ivanov

In the EMPA-REG Outcome study, the empaglyflosin (EMPA) inhibitor of the sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) showed superiority compared to placebo when added to standard therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and established cardiovascular diseases: a reduction in the relative risk of cardiovascular death was 14% in the EMPA group ($RR = 0.86, 95\% CI 0.74 \text{ to } 0.99, p = 0.04$)¹. However, one should pay attention to the fact that in the EMPA group there was a significant reduction in the risk of hospitalization in connection with heart failure (HF). Possible mechanisms of this phenomenon were explained by the fact that EMPA therapy compared with placebo was associated with weight loss, decreased waist circumference, decreased uric acid level, decreased systolic and diastolic blood pressure, without an increase in heart rate, and increased levels of high-density lipoprotein in blood.

Currently, two theories are frequently discussed, explaining the decrease in the incidence of HF and mortality in the background of therapy with SGLT-2 inhibitors. The first theory is "diuretic". It is based on the evidence that small osmotic diuresis and natriuresis with SGLT-2 therapy leads to a decrease in the volume of circulating blood, a decrease in preload in the heart and, consequently, a decrease in CH manifestations². This concept is supported by a decrease in the level of brain natriuretic peptide in the blood and an increase in hematocrit in patients receiving EMPA treatment². Reduction of heart burden and a decrease in circulating blood volume leads to a decrease in the activity of the tissue system of renin-angiotensin-aldosterone and the slowing down of the processes of cardiovascular remodeling.

The second theory, explaining the cardioprotective properties of SGLT-2 inhibitors -"ketone hypothesis". There are data indicating an increase in the level of ketones in the blood of patients receiving therapy with SGLT-2 inhibitors.³ Ketones from the systemic blood stream enter cardiomyocytes and enhance their energy potential, which consequently leads to an increase in the contractility of the myocardium and a reduction in the risk of heart failure and cardiovascular mortality. Both theories require further study, since they will determine the group of patients for whom the group of SGLT-2 inhibitors will be most suitable as the first line of therapy for T2DM.

Reference:

1. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 2015; 373(22), 2117–28. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
2. Heerspink Hiddo J.L. et al. Cardiovascular Risk and SGLT2 Inhibition. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms and Clinical Application. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-72.



3. Mudaliar, S., Alloju, S., & Henry, R. R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*, 2016; 39(7), 1115–22.

ЦИФРОВОЙ СТАЦИОНАР: СТАНЬ МОБИЛЬНЫМ!

R. Lohmann

Интернет-технологии в здравоохранении становятся все более важными с каждым годом. Поскольку в настоящее время доступно все больше данных, а пользователи постоянно используют такие устройства, как планшеты и смартфоны, это ставит задачу для системы здравоохранения. Мы используем мобильные устройства в Charite в Берлине около двух лет и объясним цели и возможные варианты использования. Устройства и программное обеспечение используются для хранения данных (отчетов, лабораторных исследований, рентгеновских снимков и т.д.) и для сбора информации. Кроме того, система используется таким образом: большинство людей используют WhatsApp или Facebook. Основное отличие этих популярных приложений заключается в том, что все данные в системе, которые использует Charite, хранятся безопасным образом и удовлетворяются потребности в защите данных и конфиденциальности. Впоследствии, в здравоохранении появится больше возможностей цифровых систем. Цифровая трансформация изменит множество процессов в реальной жизни и медицине. Мегатренды, такие как облако, 3D-печать, датчики и т.д. будут представлены и возможность их использования в промышленности, реальной жизни и здравоохранении будет обсуждаться.

DIGITAL HOSPITAL: GO MOBILE!

R. Lohmann

IT in health care becomes more important every year. Since there is more data available and users are used to devices like smartphones and tablets, this faces a challenge for the health care systems. We use mobile devices at the Charite in Berlin for about two years now and will explain the aims and the possible uses. The devices and software are used to store data (reports, labs, X-rays etc.) and to gather information. In addition, the system is used in a way, most people use WhatsApp or Facebook. The main difference to these popular apps is, that all the data at the system the Charite uses, is stored in a secure way and the needs for data security and data privacy are met. In addition, there will be more digital implications in health care. The digital transformation will change a lot of processes in real live and medicine. Megatrends like cloud, 3d-printing, sensors etc. will be introduced and the use in industry, real live and health care will be discussed.

РАННИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ТРЕБУЮТ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ – РОЛЬ ОЦЕНКИ РИГИДНОСТИ СОСУДОВ

S. Eckert

Артериальная гипертензия – хорошо известный фактор риска сердечно-сосудистых событий. Повышенная артериальная жесткость у лиц с нормальным давлением и предгипертензивным статусом означает повышенный риск развития артериальной гипертензии и является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний у населения в целом. Очень важно раннее выявление эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета. Артериальное давление, как правило, измеряется на плечевой артерии с использованием сфигмоманометрии или осциллометрических устройств для измерения давления. Существуют различные новые способы измерения параметров артериальной жесткости: скорость пульсовой волны (СПВ), центральное аортальное давление, индекс увеличения. СПВ является важным сосудистым биомаркером, который указывает на проявление повреждения органа от 10 м / с. В своих рекомендациях Европейское сообщество гипертензии рекомендует измерять СПВ(1). Нормальные значения центрального аортального давления в настоящее время обсуждаются. Эндотелиальные клетки производят несколько биологических медиаторов (например, оксид азота, эндотелин-1, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), которые влияют на тонус и структуру кровеносных сосудов (2). Сосудистая артериальная жесткость, обусловленная сосудистым эндотелием, может быть обратимой, если она обусловлена функциональными изменениями, вследствие изменения образа жизни или лечения сердечно-сосудистых факторов риска. Нефармакологическое и фармакологическое лечение связано с уменьшением жесткости артерий: изменения образа жизни (физические упражнения, диета, потеря веса, низкосолевая диета, умеренное потребление алкоголя), антигипертензивное лечение (диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты альдостероновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов), гиполипидемические средства (статины), противодиабетические средства (тиазолидиндоны) (3). Таким образом, анализ пульсовой волны может обеспечить простой, надежный, неинвазивный метод для выявления эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярного риска на этапе, когда терапевтическое вмешательство может принести пользу.

Reference:

- 1) Mancia G et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-18.
- 2) Bellin J et al. Arterial stiffness is regulated by nitric oxide and endothelium-derived-hyperpolarizing factor during changes in blood flow in humans. *Hypertension*. 2010; 55:674-80.
- 3) Laurent S et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27:2588–2605

EARLY INTERVENTION TO PREVENT ENDOTHELIAL DAMAGE REQUIRES ALSO EARLY DETECTION – THE ROLE OF ASSESSING VESSEL RIGIDITY

S. Eckert

Arterial hypertension is a well-known risk factor for cardiovascular events. Increased arterial stiffness in normotensive or prehypertensive subjects means increased risk for the development of arterial hypertension and is a predictor of cardiovascular disease in a general population. Early detection of endothelial dysfunction and increased arterial stiffness in patients with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases, e.g. arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, is very important. Arterial pressure is generally measured in the brachial artery using sphygmomanometry or oscillometry blood pressure measuring devices. There are different new ways of measuring arterial stiffness parameters: Pulse Wave Velocity (PWV), Central Aortic Blood Pressure, Augmentation Index. PWV is an important vascular biomarker which indicates manifestation of end organ damage from 10m/s. In its guidelines, the European Society of Hypertension recommends measurement of PWV(1). Normal values are currently being discussed for Central Aortic Blood Pressure. Endothelial cells generate several biological mediators (e.g. nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, endothelial-hyperpolarizing factor) which influence the tone and structure of the blood vessels (2). Vascular endothelium-derived arterial stiffness might, if due to functional changes, be reversible by lifestyle changes or treatment of cardiovascular risk factors. Non-pharmacological and pharmacological treatment are associated with reduction in arterial stiffness: lifestyle changes (exercise, dietary changes, weight loss, low-salt diet, moderate alcohol consumption), anti-hypertensive treatment (diuretics, ACE-inhibitors, AT1-receptor-antagonist, calcium channel antagonists), hypolipidemic agents (statins), antidiabetic agents (thiazolidinediones) (3). Thus, pulse wave analysis may provide a simple, reliable, non-invasive method for detecting endothelial dysfunction and cardiovascular risk at a stage when therapeutic intervention may be of benefit.

Reference:

- 1) Mancia G et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-18.
- 2) Bellin J et al. Arterial stiffness is regulated by nitric oxide and endothelium-derived-hyperpolarizing factor during changes in blood flow in humans. *Hypertension*. 2010; 55:674-80.
- 3) Laurent S et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27:2588–2605



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ НЕКЛАССИЧЕСКИХ ФОРМ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, М.В. Татаринова

Цель. Выявить особенности метаболизма стероидных гормонов коры надпочечников методами высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у больных с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН) вследствие дефекта 21-гидроксилазы (21-Г)

Материалы и методы. Обследовано 98 женщин с синдромом гиперандрогенеза (ГА) без образований коры надпочечников и 88 больных с инциденталомой коры надпочечников (ИН). Контрольную группу составили 25 здоровых женщин. Определяли уровни кортикотропина, кортизола, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в крови. Для верификации диагноза НФ ВДКН вследствие дефекта 21-Г использовалась проба с внутримышечным введением 1 мг синтетического аналога кортикотропина (тетракозактида, «Синактен-депо») с определением базальных и через 9 часов после введения кортикотропина на уровнях 17-ОНП. Методом ВЭЖХ определяли уровни 7 стероидов в крови. Методом ГХ-МС исследовали стероидные профили мочи на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS – QP2010 ULTRA. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты. НФ ВДКН вследствие дефекта 21-Г диагностирована у 8 пациенток с ГА на основании результатов генетического анализа. У данных больных отмечено увеличение уровня 17-ОНП в крови после введения кортикотропина до $15,3 \pm 4,3$ нг/мл. По данным ВЭЖХ установлено повышение уровня 11-дегидрокортикостерона (А) и уменьшение соотношений кортизол/кортизон (F/E) и кортикостерон/11-дегидрокортикостерон (B/A) в крови. По данным ГХ-МС отмечено повышение экскреции с мочой (ЭМ) андрогенов: дегидроэпиандростерона (DHEA), 17 β -андростендиола, 16-кето-андростендиола, андростерона (Ап), 11-OH-Ап, а также соотношений Ап/Eт > 1,5 и 11Ап/11Ет > 2,0. У пациентов с дефектом 21-Г установлено увеличение ЭМ 17-OH-прегнанолона (17P), pregnenediola, pregnenetriola (dP3), pregnantriola (P3) и pregnantriolona (11-oxo-P3), снижение соотношений (THF+allo-THF+THE)/P3 (<2,5), (THF+allo-THF+THE)/11-oxo-P3 (меньше 20) и (THF+allo-THF+THE)/17P (<12). ЭМ 21-дезокситетрагидрокортизола (>100 мкг/24 ч) и неклассических 5-ен-прегненов (16-OH-прегненолона, 21-OH-прегненолона, 11-OH-dP3, 11-oxo-dP3) являются важными признаками дефекта 21-гидроксилазы.

Заключение. Показана возможность диагностики НФ ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы с использованием методов ВЭЖХ и газовой хромато-масс-спектрометрии.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF NONCLASSICAL FORMS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, M.V. Tatarinova

Purpose. To identify features of the metabolism of steroid hormones of the adrenal cortex using methods of high performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) in patients with non-classic form of congenital adrenal hyperplasia (NC CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21-H).

Materials and methods. 98 women with hyperandrogenism syndrome (HA) without masses of adrenal cortex and 88 patients with adrenal incidentaloma (AI) were examined. The control group consisted of 25 healthy women. The levels of corticotropin, cortisol, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in blood were detected. For verification of diagnosis of non-classic form of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, a sample was used with intramuscular injection of 1 mg of a synthetic analog of corticotropin (tetracosactid, Synacthen depot) with determination of basal levels of 17-OHP and levels of 17-OHP 9 hours after the administration of corticotropin. Levels of 7 steroids in the blood were determined using method of HPLC. Urinary steroid profiles were examined with help of gas chromatography-mass spectrometer SHIMADZU GCMS - QP2010 ULTRA using method of GC-MS. Statistical data processing was carried out using program system STATISTICA for WINDOWS (version 7). Comparison of average values of quantitative indicators was carried out using non-parametric Mann-Whitney test.

Results. NC CAH due to 21-hydroxylase deficiency was determined in 8 patients with HA according to the results of genetic analysis. An increase of 17-OHP level was detected in the blood of these patients after administration of corticotropin of up to 15.3 ± 4.3 ng/ml. An increase of level of 11-dehydrocorticosterone (A) and decrease of cortisol/cortisone (F/E) and corticosterone/11-dehydrocorticosterone (B/A) ratios in blood were determined according to the data of HPLC. An increase of urinary excretion (UE) of androgens was determined according to GC-MS data: dehydroepiandrosterone (DHEA), 17 β -androstenediol, 16-keto-androstenediol, androsterone (An), 11-OH-An, as well as of An/Et >1.5 and 11An/11Et >2.0 ratios. An increase of UE of 17-OH-pregnanolone (17P), pregnandiol, pregnenetriol (dP3), pregnanetriol (P3) and pregnantriol (11-oxo-P3), decrease of (THF+allo-THF+THE)/P3 (<2.5), (THF+allo-THF+THE)/11-oxo-P3 (<20) and (THF+allo-THF+THE)/17P (<12) ratios were detected in patients with 21-hydroxylase deficiency. UE of 21-deoxytetrahydrocortisol (>100 μ g/24 h) and non-classic 5-en-pregnanes (16-OH-pregnenolone, 21-OH-pregnenolone, 11-OH-dP3, 11-oxo-dP3) are important signs of 21-hydroxylase deficiency.

Conclusion. Possibility of diagnostics of non-classic form of congenital adrenal hyperplasia NC CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21-H) was demonstrated using methods of high performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography-mass spectrometry.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПАЦИЕНТКА С ВИРИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

Р.К. Галахова, И.П. Серебрякова, К.А. Баландина

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) – наследственное нарушение синтеза кортизола и/или альдостерона, вызванное дефектами ферментов стероидогенеза. Наиболее частая форма ВГКН, встречающаяся более чем в 95% случаев, обусловлена дефицитом 21-гидроксилазы (21-Г). ВГКН вследствие дефицита 21-Г подразделяется на неклассическую (стертую) и классические (вирильная и солтеряющая) формы. Частота классических форм в популяциях Европы оценивается 1:10000 – 1:18000 новорожденных (*Speiser PW, Azziz R*), по данным неонатального в России скрининга распространность классических форм составляет 1:9500 (*Дедов И.И., Мельниченко Г.А.*). Частота неклассической формы по данным разных авторов – 0,1-0,2 % в общей популяции, а частота носительства дефектного гена оценивается как 1:27 – 1:60.

Клиническая картина дефицита 21-Г зависит от тяжести мутаций и складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогенации, возникающей из-за избыточной продукции надпочечниковых андрогенов. При вирильной форме отсутствуют угрожающие жизни солтеряющие кризы, хронический дефицит кортизола проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов (*Дедов И.И., Мельниченко Г.А.*). Гиперандрогенация, которая начинается еще внутриутробно, проявляется у девочек с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы вирилизацией наружных гениталий, что способствует ранней диагностике и началу лечения. При поздней диагностике или неадекватно подобранным лечении вирильная форма дебютирует преждевременным половым созреванием, увеличением скорости роста ребенка, ранним закрытием хрящевых зон роста, продолжающейся вирилизацией. У пациентов отмечается низкий конечный рост. При недиагностированных случаях ВГКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип. Оптимальным методом выявления ВГКН признано проведение неонатального скрининга, который позволяет поставить диагноз и начать лечение до дебюта клинических проявлений. Диагностика дефицита 21-Г основана на определении уровня 17-ОНР, предшественника кортизола и субстрата 21-Г, уровень которого при классических формах превышает 300 нмоль/л (100 нг/мл).

Для уточнения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование гена 21-Г - *CYP21* (*Haider S., Islam B.*) В нашей клинической практики имеется случай вирильной формы ВГКН. Пациентка впервые была обследована в возрасте 22 лет, фенотипически имела выраженные проявления вирилизации: первичной аменореи, выраженного гирсутизма, андроидного телосложения, андроидной алопеции 3 ст, вирилизацией наружных гениталий 1 ст. Фоновый уровень 17-ОНР более 100 нг/мл в сочетании с клинической картиной позволил диагностировать вирильную форму ВГКН, что затем было подтверждено данными молекулярно-генетического исследования (мутации I172N в 4 экзоне и 656A/C>G во 2 инtronе в гене 21-Г).

Назначение патогенетической терапии (преднизолон, кортинефф), антиандрогенов привело к полной феминизации пациентки – спонтанному менархе, феминизации телосложения, купированию андроидной алопеции и гирсутизма, что в итоге позволило пациентке успешно выйти замуж и забеременеть (на данный момент срок беременности 22 недели). На примере этого клинического случая обсуждаются проблемы ранней диагностики дефицита 21-Г, важность правильного обследования и назначения патогенетической терапии у женщин с вирильным синдромом для успешного достижения поставленных целей в лечении, а также вопросыпренатальной диагностики и терапии.

Литература:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации: Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. – Москва, 2016 г. – 27 с..
2. Speiser PW, Azziz R, et al.; Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, September 2010, Vol. 95(9):4133–4160.

CLINICAL CASE: A PATIENT WITH VIRILIZING FORM OF 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY

R.K. Galakhova, I.P. Serebryakova, K.A. Balandina

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited violation of the synthesis of cortisol and/or aldosterone caused by defects in steroidogenesis enzymes. The most common form of CAH, occurring in more than 95% of cases, is due to a deficiency of 21-hydroxylase. CAH due to the deficit of 21-hydroxylase is divided into nonclassical (erased) and classical (virile and salt-losing) forms. The frequency of classical forms in the populations of Europe is estimated at 1:10,000 - 1:18,000 newborns (*Speiser PW, Azziz R*), according to the data of neonatal screening in Russia, the prevalence of classical forms is 1:9500 (*Dedov II, Melnichenko GA*). The frequency of the nonclassical form according to the data of different authors is 0.1-0.2% in the general population, and the carrier frequency of the defective gene is estimated as 1:27 - 1:60.

The clinical picture of 21-hydroxylase deficiency depends on the severity of the mutations and consists of two main components: adrenal insufficiency resulting from a deficiency in the synthesis of cortisol and aldosterone, and hyperandrogenism arising from excessive production of adrenal androgens. With viril form there are no life-threatening salt-eating crises, chronic cortisol deficiency is manifested by muscle weakness, fatigue, darkening of the skin (*Dedov II, Melnichenko GA*). Hyperandrogenism, which begins in utero, is manifested in girls with classical forms of deficiency of 21-hydroxylase by virilization of the external genitalia, which contributes to early diagnosis and treatment. With late diagnosis or inadequately selected treatment, the viral form debuts by premature puberty, an increase in the child's growth rate, early closure of the cartilaginous growth zones, and ongoing virilization. Low final growth is noted in patients. In case of undiagnosed cases of CAH, patients with a female karyotype have a male phenotype.

The optimal method of detecting CAH is to carry out neonatal screening, which allows you to diagnose and begin treatment before the debut of clinical manifestations. Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency is based on the determination of the level of 17-OHP, the precursor of cortisol and 21-G substrate, whose level in classic forms exceeds 300 nmol/l (100 ng / ml). To clarify the diagnosis, a molecular genetic study of the gene 21-hydroxylase -CYP21 is carried out (*Haider S., Islam B.*). In our clinical practice there is a case of the viral form of CAH. The patient was first examined at the age of 22, phenotypically had pronounced manifestations of virilization: primary amenorrhea, expressed hirsutism, android complex, android alopecia 3 st, virilization of the external genitalia 1 st. The background level of 17-OHP more than 100 ng / ml in combination with the clinical picture made it possible to diagnose the viral form of CAH, which was subsequently confirmed by molecular genetic studies (mutations I172N in 4 exon and 656A / C > G in 2 intron in 21-hydroxylase gene).

The appointment of pathogenetic therapy (prednisolone, cortineff), antiandrogens led to full feminization of the patient - spontaneous menarche, feminization of the constitution, relief of android alopecia and hirsutism, which eventually allowed the patient to successfully

marry and become pregnant (currently 22 weeks gestation). On the example of this clinical case, the problems of early diagnosis of 21-hydroxylase deficiency, the importance of proper examination and the appointment of pathogenetic therapy in women with viral syndrome for successful achievement of the goals in treatment, as well as issues of prenatal diagnosis and therapy are discussed.

Reference:

- 1) Dedov II, Melnichenko G.A. *Federal clinical recommendations: Diagnosis and treatment and prevention of congenital dysfunction of the adrenal cortex in patients in adulthood.* - Moscow, 2016. – 27 p.
- 2) Speiser PW, Azziz R, et al.; *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, September 2010, Vol. 95(9):4133–4160



ЗАДЕРЖКА ПУБЕРТАТА – ПРИЧИНЫ И ЛЕЧЕНИЕ

J. Wendler

Определение: задержка полового развития диагностируется, когда нет признаков начала пубертата (увеличения яичка у мальчиков или развития груди у девочек) в возрасте, который на 2-2,5 SD больше, чем средний возраст в популяции (обычно 14 лет у мальчиков и 13 лет у девочек). Пубертат определяется секрецией гонадотропин-рилизинг-гормона, и поэтому требует наличия интактной гипоталамо-гипофизарной гонадной оси. Точные факторы, которые вызывают начало пубертата, остаются неизвестными.

Причины: Наиболее распространенной причиной задержки начала пубертата является конституциональная задержка роста и начала полового развития. Тем не менее, конституциональная задержка роста и полового развития может быть диагностирована только путем исключения других заболеваний. Дифференциальная диагностика основана на исключении гипергонадотропного гипогонадизма, как в структуре синдрома Тернера, так и постоянного или функционального гипогонадотропного гипогонадизма, как при синдроме Кальмана или при системных заболеваниях.

Диагностика: начало пубертата оценивается клинически и биохимически. История болезни пациента должна быть тщательно изучена, и оценен характер роста и начало пубертата родителей, а также симптомы хронических заболеваний, таких как анорексия или воспалительные заболевания кишечника у пациента. При физикальном обследовании начало пубертата оценивается с помощью шкалы Таннера, хотя объем яичка больше 3 мл является более надежным фактором, чем половое развитие 2 стадии по Таннеру у мальчиков. Кроме того, необходимо измерить рост и вес, и они, в идеале, должны быть сопоставлены с графиками роста и веса, которые дают информацию о предыдущем развитии. Кроме того, определение костного возраста по рентгенограмме может быть полезным, поскольку это наиболее объективный параметр созревания. До очевидных фенотипических изменений может быть измерена суточная секреция гонадотропинов (ЛГ/ФСГ) и тестостерона/эстрогена. Кроме того, инсулиноподобный фактор роста-1 позволяет оценить дефицит гормона роста, но его следует интерпретировать в пределах нормальных значений для костного, а не хронологического возраста. Изображения головного мозга в основном необходимы, когда при оценке гормонов обнаруживается гипогонадотропный гипогонадизм. У большинства пациентов первоначальная оценка не обнаруживает очевидную причину задержки начала пубертата, предполагая, что имеет место конституциональная задержка. Однако конституциональное отставание в половом развитии трудно отличить от изолированного гипогонадотропного гипогонадизма. Если уровни базального гонадотропина являются неубедительными, может быть полезна стимуляция гонадотропин-рилизинг гормоном/ХГЧ. Соответствующая стимуляция ЛГ указывает на активированную гипоталамо-гипофизарную гонадную ось и предполагает, что вторичное половое развитие произойдет в течение 1 года. Но препубертатные значения могут наблюдаться либо при изолированном гипогонадотропном гипогонадизме, либо у пациентов с конституциональной задержкой роста, у которых гипоталамо-гипофизарная гонадная ось еще не активирована. Только наблюдение может достоверно различать оба

нарушения, так как отсутствие начала полового созревания к 18 годам подтверждает изолированный гипогонадотропный гипогонадизм. При подозрении необходимо провести генетическое тестирование (синдром Тернера / Кляйнфелтера).

Лечение: В случае конституциональной задержки пубертата используют выжидательную тактику или терапию низкими дозами тестостерона/эстрогена, в зависимости, в основном, от психосоциального состояния пациента и его требований. Исследования показывают, что лечение приводит к увеличению скорости роста, а также к половому созреванию и положительно влияет на психосоциальное самочувствие без значительных побочных эффектов, быстрого ускорения костного возраста или снижения конечного роста. Если спонтанное половое созревание не произошло после 1 года лечения, необходимо пересмотреть вероятность наличия других заболеваний. При постоянном гипогонадизме доза тестостерона/эстрогена постепенно увеличивается до полной заместительной дозировки взрослого. Для индукции fertильности и увеличения яичек требуется пульсирующее применение гонадотропин-рилизинг гормона или экзогенных гонадотропинов. Для эндометриального цикла у девочек лечение эстрогенами необходимо сочетать с прогестином. При функциональном гипогонадотропном гипогонадизме следует лечить основную причину, приводящую к задержке пубертата.

DELAYED PUBERTY – CAUSES AND TREATMENT

J. Wendler

Definition: Delayed puberty is diagnosed when there is no sign of pubertal development (testicular enlargement in boys or breast development in girls) at the age that is 2-2.5 SD later than the mean age in the population (usually 14 years in boys and 13 years in girls). Puberty is heralded by secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and therefore requires an intact hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. The exact factors that trigger pubertal onset remain elusive though.

Causes: The most common reason for delayed puberty is constitutional delay of growth and puberty (CDGP). However, CDGP can only be diagnosed by ruling out underlying conditions. Differential diagnosis of CDGP include hypergonadotropic hypogonadism as in Turner's syndrome, as well as permanent or functional hypogonadotropic hypogonadism as in Kallmann's syndrome or systemic illness.

Evaluation: Pubertal development is assessed clinically and biochemically. Medical history should be obtained thoroughly and concentrates on growth pattern and pubertal onset of the parents, as well as symptoms of chronic disease as anorexia or inflammatory bowel disease in the patient. In physical examination pubertal development is assessed with rating systems as Tanner staging, although testicular volume >3ml is a more reliable factor than Tanner stage 2 genital development in boys. Moreover, height and weight measurements should be obtained and ideally be associated with height and weight charts that give information about previous development. In addition, bone-age radiography can be a helpful tool, as it is the most objective parameter of maturation. Prior to apparent phenotypic changes accentuation of diurnal secretion of gonadotropin (LH/FSH) and testosterone/estrogen can be measured. Also, insulin-like growth factor (IGF-1) can evaluate growth hormone deficiency but must be interpreted within the normal range for bone not chronologic age. Brain imaging is mostly needed when hypogonadotropic hypogonadism is found in hormone evaluation. In most patients initial evaluation will not present an apparent alternative cause for delayed puberty, suggesting CDGP. However, CDGP is difficult to distinguish from isolated hypogonadotropic hypogonadism. If basal gonadotropin levels are inconclusive, stimulation by GnRH/hCG may be helpful. An adequate stimulation of LH indicates a reactivated HPG axis and suggest that secondary sexual development will occur within 1 year. But pre-pubertal values may be observed either in isolated hypogonadotropic hypogonadism or in patients with CDGP in whom the HPG axis has not yet been activated. Only observation can reliably distinguish both disorders, as lack of puberty onset by the age of 18 years diagnoses isolated hypogonadotropic hypogonadism. When suspected, genetic testing (Tunier's/Klinefelter's syndrome) should be performed.

Treatment: In CDGP management options include expectant observation or therapy with low-dose testosterone/estrogen depending mostly on patient's psychosocial well-being and request. Studies suggest that treatment leads to increased growth velocity as well as sexual maturation and positively affects psychosocial well-being, without significant side

effects, rapid advancement of bone age, or reduced adult height. If spontaneous puberty has not occurred after 1 year of treatment, other diagnoses should be reconsidered. In permanent hypogonadism testosterone/estrogen doses are gradually increased to full adult replacement. For induction of fertility and testicular enlargement treatment requires pulsatile application of GnRH or exogenous gonadotropins. For endometrial cycling in girls estrogen treatment needs to be combined with progestin. In functional hypogonadotropic hypogonadism underlying cause should be treated

References:

- 1) Mark R. Palmert, M.D., Ph.D., and Leo Dunkel, M.D., Ph.D.: *Delayed Puberty*, NEJM, 2012,
- 2) Howard S, Dunkel L.: *Sex Steroid and Gonadotropin Treatment in Male Delayed Puberty*, Endocr Dev. 2016
- 3) Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Kriström B.: *Sex Steroid Replacement Therapy in Female Hypogonadism from Childhood to Young Adulthood*, Endocr Dev. 2016

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИЭНДОКРИННЫЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

А.В. Кузнецова

В настоящее время выделяют четыре основных типа аутоиммунного полиэндокринного синдрома (АПС). АПС 1-го типа характеризуется наличием хронического кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности, развивается в основном в детском возрасте и связан с мутациями гена AIRE. АПС 2-го типа включает первичную надпочечниковую недостаточность в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и/или сахарным диабетом 1-го типа. АПС 3-го типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями при отсутствии нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза. В АПС 4-го типа включены комбинации аутоиммунных заболеваний, не представленные в вышеуказанных группах. Синдромы манифестируют в возрасте 20–60 лет, имеют полигенный тип наследования и связаны с наличием генетических маркеров – гаплотипов HLAII-комплекса, генов CTLA-4, PTPN22, FOXP3, и др. Гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ), развивающийся вследствие аутоиммунного орхита или аутоиммунного оофорита, встречается в 24-60% случаев при АПС 1 типа и в 4-9% случаев при АИС 2 типа.

В патогенезе аутоиммунного поражения половых желез ключевая роль отводится генетическим факторам, выявлению антиовариальных и антитестикулярных аутоантител. Относительный риск гипергонадотропной формы аутоиммунного оофорита возрастает при обнаружении антигенов системы HLA DRB1*03 и DRB1*08. Прогрессирование аутоиммунного орхита связано с инфильтрацией интерстициальной ткани яичек макрофагами, продуцирующими TNF, IL-6, молекулы FASFASL, которые угнетают стероидогенез в клетках Лейдига.

Иммунологическое исследование ГГ при АПС сводится к определению уровня антитестикулярных и антиовариальных аутоантител в крови, а также аутоантител к стероидпродуцирующим клеткам других эндокринных органов. Как и при многих других генетически обусловленных заболеваниях, пациентам с доказанной наследственной природой АПС и членам их семей рекомендуется генетическое консультирование. В современной клинической практике патогенетическое лечение аутоиммунного гипогонадизма не разработано.

Для восполнения дефицита половых гормонов у мужчин и женщин применяется длительная заместительная гормональная терапия, иногда в сочетании с системной энзимотерапией, глюокортикоидами.

AUTOIMMUNE POLYENDOCRINE SYNDROME AND DISORDERS OF THE SEX GLANDS IN MEN AND WOMEN

A.V. Kuznetsova

At present, four main types of autoimmune polyglandular syndromes (APS) are distinguished. Type 1 APS is associated with candidiasis, primary hypoparathyroidism, and primary adrenal insufficiency developing in the childhood as a result of mutations in the AIRE gene. Type 2 APS involves primary adrenal insufficiency in combination with autoimmune thyroid diseases and/or type 1 diabetes mellitus. Type 3 APS is characterized by the combination of autoimmune thyroid diseases with other endocrine and non-endocrine autoimmune pathologies in the absence of adrenal cortical dysfunction and hypoparathyroidism. Type 4 APS is presented by the combinations of autoimmune diseases other than the aforementioned ones. The above syndromes usually manifest themselves at the age between 20 and 60 years; they are of the polygenic type and associated with the genetic markers, such as HLAII-complex haplotypes, CTLA-4, PTPN22, FOXP3 genes, etc.

Hypergonadotropic hypogonadism (HG), which develops as a result of autoimmune orchitis or autoimmune oophoritis, occurs in 24-60% of cases with type 1 APS and in 4-9% of cases with APS of type 2. In the pathogenesis of autoimmune disorders of the gonads, an important role is played by genetic factors, the detection of organ-specific autoantibodies to the tissue of the testicles and ovaries in blood. The relative risk of hypergonadotropic form of autoimmune oophoritis increases when antigens of the HLA system DRB1 * 03 and DRB1 * 08 are detected. Progression of autoimmune orchitis is associated with infiltration of the testicles tissue by macrophages producing TNF, IL-6, FASFASL molecules, which inhibit steroidogenesis in Leydig cells. Immunological assessment of GH is reduced to the determination of the autoantibodies to testicles, ovarians and autoantibodies to steroid-producing cells of other endocrine organs.

As with other genetically determined diseases, patients with APS and their family members are advised to conduct a genetic examination.

Pathogenetic treatment of autoimmune hypogonadism has not been characterized. To compensate for the deficiency of sex hormones in men and women, prolonged hormone replacement therapy is used, sometimes in combination with systemic enzyme therapy, glucocorticoids.



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ – АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ И СОПУТСТВУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

S. Burger-Stritt

Пациенты с надпочечниковой недостаточностью (НН) нуждаются в пожизненной заместительной гормональной терапии. Даже при установленной терапии пациенты страдают от снижения качества жизни, что отрицательно влияет на их повседневную личную и трудовую жизнь. В дополнение к этому, последние данные свидетельствуют об увеличении заболеваемости и смертности этих больных. Повышенная смертность связана с сердечно-сосудистой, онкологической, а также инфекционной патологией, и предположительно ассоциирована с кризами надпочечниковой недостаточности.

В европейских странах распространенность первичной НН оценивается в 93-144 случая на 1 миллион населения. Первичная НН, обусловленная аутоиммунным процессом, может быть изолированной или в 60% случаях является проявлением аутоиммунного полиэндокринного синдрома (АПС). АПС 1 типа характеризуется ранним дебютом в детском возрасте и развивается в результате аутосомно-рецессивной мутации в гене аутоиммунного регулятора (*AIRE*). Клинические проявления включают кандидоз кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоз и НН. При АПС 2 типа НН сочетается с другими эндокринными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз или первичная овариальная недостаточность. Возраст дебюта заболевания обычно приходится на 20-40 лет. Женщины страдают чаще, чем мужчины. У женщин с АПС 2 типа в результате первичной недостаточности яичников нарушается детородная функция. Важным является информирование пациентов о повышенном риске возникновения в будущем этих эндокринных нарушений, а также о необходимости регулярного скрининга этих состояний.

Несмотря на небольшие дозировки глюкокортикоидных препаратов, заместительная гормональная терапия по-прежнему сопряжена с метаболическими побочными эффектами. Filipsson и соавт. выявили неблагоприятные метаболические изменения (повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, окружности талии и HbA1c) у пациентов, страдающих вторичной НН, получающих заместительную гормональную терапию гидрокортизоном. Тем не менее, распространенность сопутствующих метаболических нарушений среди пациентов с НН все еще является дискутабельной. Анализ базы данных пациентов в США ($n = 10,381$) показал увеличение распространенности сахарного диабета, гиперлипидемии и гипертонии, а также тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми лицами. К сожалению, в этом исследовании не учитывались средние суточные дозы глюкокортикоидов. Напротив, у 421 пациентов с первичной и вторичной НН в Германии распространенность гиперлипидемии, гипертонии, сахарного диабета и ожирения была сравнима и даже ниже по сравнению со здоровыми лицами.

Более того, спорным вопросом остается влияние заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами на минеральную плотность костной ткани (МПК). В некоторых исследованиях сообщалось о снижении МПК при НН, особенно у женщин в постменопаузе

и у мужчин с низким уровнем тестостерона, тогда как в других исследованиях была выявлена нормальная МПК. Тем не менее, данные последних исследований показывают, что снижение суточной дозы гидрокортизона ассоциируется с увеличением МПК, тогда как увеличение дозы гидрокортизона уменьшает показатель МПК.

Таким образом, долгосрочное ведение пациентов с НН является сложной задачей. Важными целями являются исследования, направленные на улучшение ухода и лечения этих пациентов, включая разработки новых препаратов глюкокортикоидных гормонов, которые более близки к воссозданию физиологического циркадного ритма секреции кортизола.

Литература:

- 1) Burger-Stritt, S., A. Pulzer, and S. Hahner, *Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth?* Front Horm Res, 2016. 46: p. 171-83.
- 2) Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, Kämpe O, Løvås K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. Eur J Endocrinol. 2016 Sep;175(3):R107-16. Epub 2016 Apr 11.
- 3) Filipsson, H. and G. Johannsson, *GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies.* Eur J Endocrinol, 2009. 161 Suppl 1: p. S85-95.
- 4) Stewart PM, Biller BM, Marelli C, Gunnarsson C, Ryan MP, Johannsson G. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;101(12):4843-4850. Epub 2016 Sep 13.
- 5) Schulz, J., K.R. Frey, M.S. Cooper, K. Zopf, M. Ventz, S. Diederich, and M. Quinkler, *Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency.* Eur J Endocrinol, 2016. 174(4): p. 531-8.

MORBIDITY IN PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY - POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE-SYNDROME AND METABOLIC COMORBIDITIES

S. Burger-Stritt

Patients with adrenal insufficiency (AI) require a life-long hormone-replacement-therapy. Even under established therapies patients are suffering from an impaired quality of life, negatively influencing their daily private and working life. In addition, recent data revealed an increased morbidity and mortality. The excess mortality was attributed to cardiovascular, malignant as well as infectious disease and an association with adrenal crisis was assumed.

In European countries primary AI has an estimated prevalence of 93-144 cases per million. Primary AI, conditioned by an autoimmune process, can appear isolated or within (60%) an autoimmune polyendocrine syndrome (APS). APS type 1 has an early onset in childhood and is caused by an autosomal recessive mutation in the autoimmune regulator (*AIRE*) gene. Clinical manifestations include mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and AI. In APS type 2, AI is accompanied by further endocrine disease like type 1 diabetes, hypothyroidism or primary ovarian failure. The age of onset ranges usually between 20-40 years. Women are affected more often than men. Fertility is reduced in women with APS type 2, contributed by premature ovarian failure. Informing these patients about their increased risk of further endocrine disorders as well as a routinely screening for these diseases is important.

Despite low glucocorticoid doses, hormone replacement therapy is still suspected to have metabolic side effects. Filipsson *et al.* revealed an unfavorable metabolic profile (increased total cholesterol, triglycerides, waist circumferences and HbA1c) in patients suffering from secondary AI under hormone replacement therapy with hydrocortisone. However, the prevalence of metabolic comorbidities among patients with AI is still under debate. The analysis of an US-based national payer database (n=10,381) revealed an increased prevalence of diabetes mellitus, hyperlipidemia and hypertension as well as anxiety and depression compared with healthy controls. Unfortunately, this study did not consider average daily glucocorticoid doses. In contrast, in 421 German patients with primary and secondary AI, the prevalence of hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus and obesity was within the same range or even lower compared to healthy controls.

Moreover, the effect of hormone replacement therapy with glucocorticoids on bone mineral density (BMD) is also still controversial. Some studies reported reduced BMD in AI, especially in postmenopausal women and men with low testosterone levels, whereas other studies found normal BMD. Nevertheless, recent data demonstrates that a reduction of the daily hydrocortisone dose leads to an increase, whereas dose increments reduce BMD.

Long-term management of patients with AI is challenging. Developments to improve patient care and treatment, including novel glucocorticoid preparations that are closer to the physiological circadian cortisol profile, are essential approaches.

References:

- 1) Burger-Stritt, S., A. Pulzer, and S. Hahner, *Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth?* *Front Horm Res*, 2016. 46: p. 171-83.
- 2) Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, Kämpe O, Løvås K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol*. 2016 Sep;175(3):R107-16. Epub 2016 Apr 11.
- 3) Filipsson, H. and G. Johannsson, *GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies*. *Eur J Endocrinol*, 2009. 161 Suppl 1: p. S85-95.
- 4) Stewart PM, Biller BM, Marelli C, Gunnarsson C, Ryan MP, Johannsson G. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4843-4850. Epub 2016 Sep 13.
- 5) Schulz, J., K.R. Frey, M.S. Cooper, K. Zopf, M. Ventz, S. Diederich, and M. Quinkler, *Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency*. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174(4): p. 531-8.



ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

А.Ю. Петруничев

Современный стандарт обследования бесплодных семей до сих пор не включает цитогенетическое исследование супружеского. Это значительно затрудняет накопление практического материала, необходимого для оценки роли хромосомных аномалий в этиологии инфертальности. Большинство опубликованных статей по данному вопросу грешат малым объёмом выборки или региональным характером исследования.

Вместе с тем, специалисты в области медицинской генетики знают большое число аномалий хромосом, которые приводят к бесплодию или привычному невынашиванию. Причём рассчётный риск обычно высокий – от 33 до 100 %. Представляется необходимым сопоставление отдельных цитогенетических и клинических исследований этиологической структуры мужского и женского бесплодия.

В настоящее время основным методом цитогенетического исследования является кариотипирование. Этот метод является довольно старым (используется более полувека) и имеет ряд недостатков. В частности, риск неудачного исследования и необходимости повторного забора материала. Также методика занимает много времени – от 4 суток и более. Ещё одним недостатком является очень высокая роль человеческого фактора при невозможности определить часть структурных перестроек хромосом. Наконец, уровень разрешения метода весьма невысок. Но есть два главных преимущества. Во-первых, одновременно (за одно исследование) можно оценить общее число хромосом и подавляющее большинство их числовых и структурных аномалий. Во-вторых, себестоимость одного кариотипирования заметно меньше, чем стоимость одного любого более современного варианта исследования состояния хромосом. К последним относятся молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования. И, конечно возможности кариотипирования, значительно превосходят популярный в прошлом веке и сохранившийся в настоящее время в отдельных лабораториях метод определения полового хроматина.

Среди цитогенетических причин бесплодия выделяют носительство сбалансированных перестроек хромосом. К ним относятся разные виды транслокаций (перемещения генетического материала между хромосомами): реципрокные, робертсоновские и нерекипрочные, а также инверсии (разворот части хромосомы на 180 градусов). Другой группой причин является набор геносомных болезней: синдромы Кайнфельтера, Тернера, тризомии и полисомии X и пр. Из редких причин бесплодия можно назвать разные несбалансированные аномалии хромосом, а также микроструктурные перестройки хромосом.

Заключение:

1) Базовым методом для выявления хромосомных причин бесплодия является кариотипирование.

2) Молекулярно-цитогенетические методы исследования используются, как уточняющие после кариотипирования. Они также позволяют выявить структурные или микроструктурные перестройки хромосом, не найденные при кариотипировании. Имеют много преимуществ при пренатальной диагностике и ведущее значение при преимплантационной профилактике.

3) Метод полового хроматина при максимальной дешевизне играет только вспомогательную роль в диагностике гоносомных болезней.

CYTOGENETIC METHODS IN THE DIAGNOSTICS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN MEN AND WOMEN: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE

A.Yu. Petrunichev

The modern standard of investigation of infertile families does not include cytogenetic exam of married couple. It worsens collection of practical data, required for assess of chromosomal anomalies role in human infertility ethiology. The majority of present articles, lightening this questions, are suffering from small investigation group or local character.

Meanwhile, medical geneticists know plenty of chromosomal anomalies, leading to infertility or recurrent pregnancy lost. Note, that they usually provide the high counted risk: from 33 to 100 %. It appears to be essential, to compare cytogenetic and clinical researches of ethiology of male and female infertility.

Nowadays, basic method of cytogenetic study is karyotyping. It is quite old, of cause (more than half of century), and has a raw of drawbacks. If we go into details, they are risk of failure of entire analysis and necessity of second biopsy, long period of investigation (4 days and more), high role of human factor (some structural anomalies appear to be invisible). Finally, level of resolution is quite low.

Two benefits overlap other moments. At first, one analysis reveals number of chromosomes and each chromosome structure. At second, cost of karyotyping is obviously less, than price of more modern molecular-cytogenetic or molecular-genetic analysis. Of cause, possibilities of method are definitely more, than recent test for sex chromatin.

A few kinds of cytogenetic mechanisms of infertility exist. They are balanced rearrangements, sort of translocations (reciprocal, robertsonal, non-reciprocal) or inversions (rotation of chromosome segment). Another group includes gonoosomal disorders (Klinefeler s., Turner s., X trisomy and other). Finally, imbalanced autosomal anomalies and microstructural rearrangements provide infertility usually.

Conclusions:

- 1) Karyotyping is the base method for chromosome infertility reasons revealing.
- 2) Molecular-cytogenetic methods can precise the karyotyping findings. In some cases structural or microstructural rearrangements can be found only by these methods. They prevail in prenatal and preconceptional diagnostics.
- 3) Sex chromatin detection method plays additional role in gonoosomal diseases revealing, regardless its lowest cost.

VII Германо-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии
German-Russian seminar on endocrinology and diabetology



Участники выставки

List of exhibitors

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



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-Авестис 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), апидара и инсуманы.

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

E-mail: 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 помочь тем, кто заботится о них. Лилли в диабете – рядом с Вами, чтобы найти решение.

ООО «Мерк»

Россия

Адрес: 115054, Россия, Москва

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

E-mail: 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 утилизацию глюкозы 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 - 3 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 «Рош Диабетес Кеа Рус»

Швейцария

Адрес: Москва, ул. Летниковская дом 2 строение 2

Тел.: +7 495 229 69 99

Факс: +7 495 229 79 99

WWW: accu-chek.ru

E-mail: info@accu-chek.ru



Компания ООО «Рош Диабетес Кеа Рус» - импортер продукции Акку-Чек и уполномоченный представитель производителя изделий 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 прокалывания кожи, ланцеты, программное обеспечение для анализа данных, а также инсулиновые помпы и инфузионные наборы. Стратегия Акку-Чек, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет разрабатывать продукты, учитывающие индивидуальные потребности различных групп пациентов: детей, подростков, взрослых. 40-летний опыт работы в области создания систем для измерения уровня глюкозы крови и контроля диабета помогает Акку-Чек создавать инновационные и современные глюкометры и инсулиновые помпы, которые значительно улучшают качество жизни пациентов с диабетом.

Для получения дополнительной информации о продукции Акку-Чек, представленной в России, пожалуйста, посетите сайт www.accu-chek.ru

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.

VII Германо-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии

German-Russian seminar on endocrinology and diabetology

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

E-mail: 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.

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.



Спонсоры

List of sponsors

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР



СПОНСОРЫ



УЧАСТНИКИ ВЫСТАВКИ



ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Напоминаем Вам о необходимости составления индивидуального пятилетнего плана обучения в рамках системы непрерывного медицинского образования для тех специалистов, кто получил сертификат по специальности после 1 января 2016г (дата отсчета плана – дата получения сертификата).

Каждый год в течение 5-ти последующих лет необходимо получать 50 зачетных единиц (часов): 36 часов - за образовательную программу (цикл НМО) и 14 часов - за учебное мероприятия. Приглашаем Вас принять участие в циклах НМО объемом 36 зачетных единиц (часов) на кафедре эндокринологии имени академика В.Г.Баранова ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова в 2018 году.

План циклов НМО 36 часов на 2018 год:

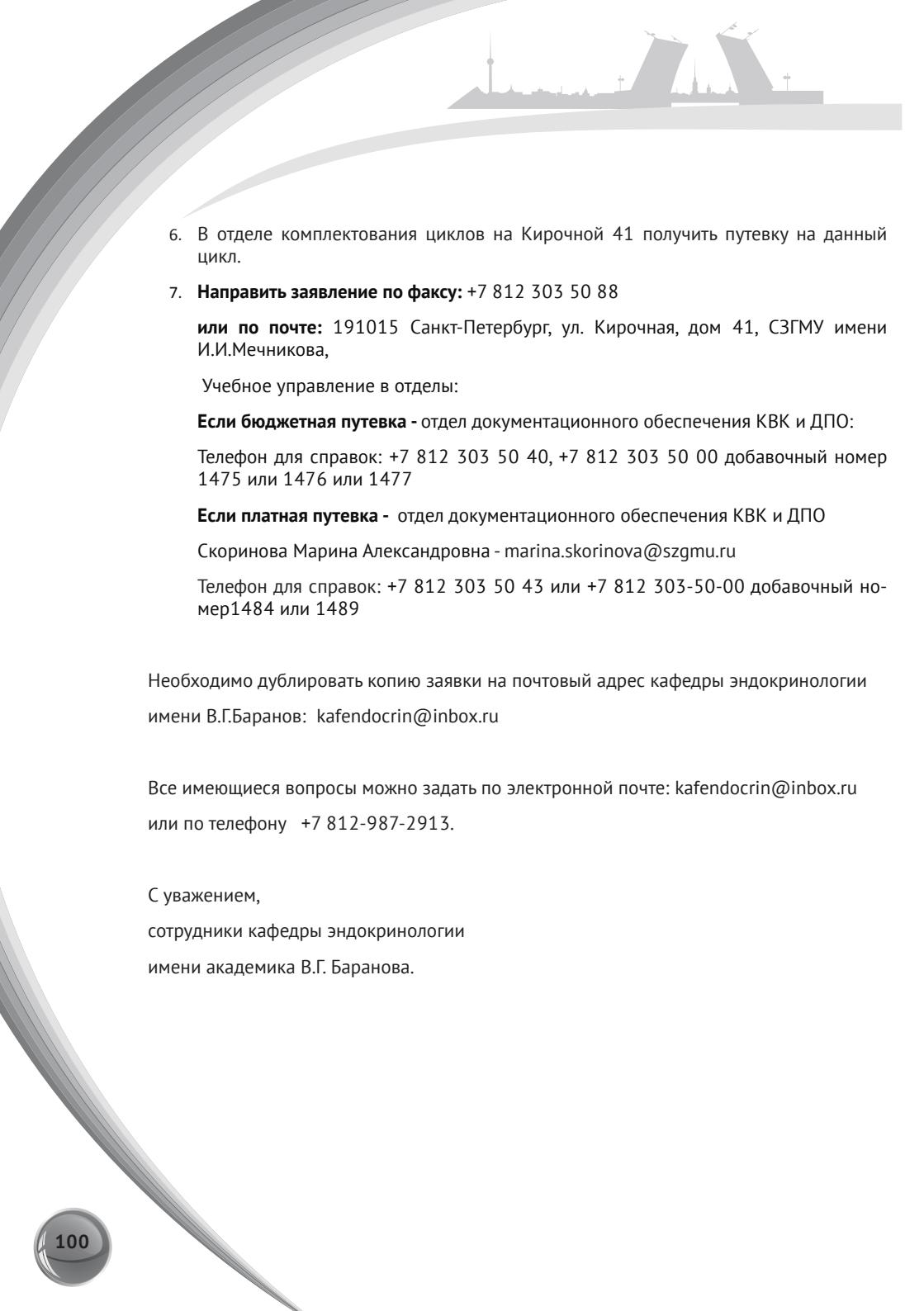
1	Актуальные вопросы заболеваний надпочечников (для эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики/семейных врачей)	15/01/2018-20/01/2018
2	Актуальные вопросы диагностики и лечения щитовидной и парашитовидных желез (для эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики/семейных врачей)	15/02/2018-21/02/2018
3	Актуальные вопросы диагностики и лечения сахарного диабета у детей и подростков.	09/04/2018-14/04/2018
4	Актуальные вопросы диабетологии (для эндокринологов, детских эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики/семейных врачей)	23/04/2018-28/04/2018
5	Актуальные вопросы эндокринной андрологии (для эндокринологов, урологов)	28/05/2018-02/06/2018
6	Актуальные вопросы эндокринной гинекологии (для эндокринологов, акушеров-гинекологов)	4/06/2018-9/06/2018
7	Актуальные вопросы эндокринной гинекологии (для эндокринологов, акушеров-гинекологов).	04/10/2018-10/10/2018
8	Актуальные вопросы диагностики и лечения щитовидной и парашитовидных желез (поликлиника) (эндокринологов, для терапевтов, врачей общей практики /семейных врачей)	22/10/2018-27/10/2018
9	Актуальные вопросы заболеваний надпочечников (для эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики/семейных врачей)	03/12/2018-08/12/2018

План сертификационных циклов 144 часа на 2018 год:

1	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	22/01/2018- 10/02/2018
2	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста (для эндокринологов).	12/03/2018- 31/03/2018
3	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	09/04/2018- 28/04/2018
4	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	10/05/2018- 31/05/2018
5	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	10/09/2018- 29/09/2018
6	Детская эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	15/10/2018- 03/11/2018
7	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	07/11/2018- 27/11-2018
8	Эндокринология. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста.	05/12/2018- 25/12/2018

Правила регистрации на циклах НМО:

1. Необходимо всем специалистам, обучавшимся на сертификационном цикле с января 2016г., пройти регистрацию на сайте <http://edu.rosmiendzdrav.ru/>. Для регистрации необходимо внести номер СНИЛСа, дату получения сертификата и номер сертификата специалиста, личный почтовый ящик.
2. Произвести вход в личный кабинет с помощью ввода личного пароля, который будет выслан Вам на Ваш почтовый ящик после завершения регистрации.
3. Зайти в раздел «Для допуска к аккредитации», затем во вкладку «Индивидуальные планы и их выполнение» и перейти в раздел «Актуальные вопросы специальности»
4. Далее в списке программ необходимо выбрать нужную программу. Например, на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова» выбрать программу – «Актуальные вопросы диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин» сроки – 6.11 – 11.11.2017г. 36 зачетных единиц, заполнить заявление на выбранный цикл (форма обучения – бюджетная для городских учреждений или договорная - для коммерческих). В индивидуальном плане появятся выбранные циклы.
5. Далее необходимо распечатать бланк заявления на выбранную Вами программу непрерывного медицинского образования с сайта. На распечатанном бланке поставить печать и подпись учреждения.

- 
6. В отделе комплектования циклов на Кирочной 41 получить путевку на данный цикл.
 7. **Направить заявление по факсу: +7 812 303 50 88**

или по почте: 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, дом 41, СЗГМУ имени И.И.Мечникова,

Учебное управление в отдельы:

Если бюджетная путевка - отдел документационного обеспечения КВК и ДПО:

Телефон для справок: +7 812 303 50 40, +7 812 303 50 00 добавочный номер 1475 или 1476 или 1477

Если платная путевка - отдел документационного обеспечения КВК и ДПО

Скоринова Марина Александровна - marina.skorinova@szgmu.ru

Телефон для справок: +7 812 303 50 43 или +7 812 303-50-00 добавочный номер 1484 или 1489

Необходимо дублировать копию заявки на почтовый адрес кафедры эндокринологии имени В.Г.Баранов: kafendocrin@inbox.ru

Все имеющиеся вопросы можно задать по электронной почте: kafendocrin@inbox.ru или по телефону +7 812-987-2913.

С уважением,
сотрудники кафедры эндокринологии
имени академика В.Г. Баранова.

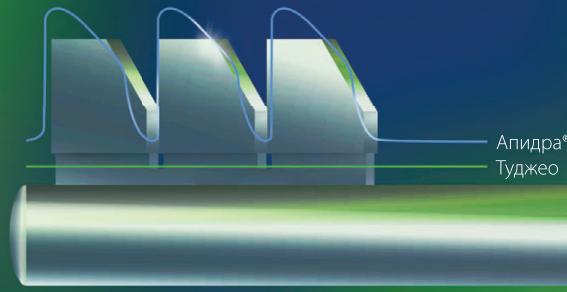
VII Германо-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии
German-Russian seminar on endocrinology and diabetology





Туджео + Апида®

Ключ к новым горизонтам управления сахарным диабетом



Физиологическая комбинация*
для уверенного управления сахарным диабетом^{1–6}

* Под физиологической комбинацией подразумевается совместное назначение пациенту инсулинов Туджео и Апида, фармакокинетические профили которых схожи с базальной и прандиальной составляющими физиологической секреции инсулина в организме человека^{5, 6, 8}.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПИДА® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛП-03653. Торговое название препарата: Апида® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин глиагрин. Лекарственная форма и состав: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 1 мл раствора содержит инсулин глиагрин 100 ЕД (3,49 мг), что соответствует 100 ЕД инсулина глиагрина. В 3 мл раствора содержится инсулин глиагрин 300 ЕД (9,47 мг). Инсулин глиагрин – это инсулин, полученный из ячменя, подорожника, и детей старше шести лет. Сохранив примененное и дозы препарата Апида® СолоСтар® следует вводить не позднее (0,8–15 минут) до приема пищи или вскоре после него. Апида® СолоСтар® должен использоваться в сопоставимых дозах генетически срезанными. Режим дозирования Апида® СолоСтар® подтверждается инструкцией. Апида® СолоСтар® вадится или путем подкожной инъекции или путем непероральной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповых систем. Препарат Апида® СолоСтар® не должен смешиваться ни с какими другими препаратами, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апида® СолоСтар® с помпой система для инфузии инсулина ее нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Противопоказания: гиперчувствительность к инсулину глиагрину или к какому-либо из компонентов препарата. Гипогликемия. Особые указания: перед пациентом на этот новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей непероральной гипогликемической терапии. Использование недоказанное для инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, может привести к развитию гипертензии и диабетического кетоацидоза – состояния, которое является потенциально опасным для жизни. Беременность и кормление грудью: отсутствие достаточного количества информации по использованию инсулина глиагрина у беременных женщин. Назначение препарата Апида® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязательный пациентский уровень глюкозы в крови. У женщин в период нормального грудного вскармливания глюкоза может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Табачные действия: гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулиновых, может возникнуть в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отек, боли в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления: язвы. Однако при его первом применении возможны различные явления. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих глюкозу. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы глюкозой или подкожным введением 0,5–1 г глюкозы, которое производится лицом, получающим соответствующую инсулину, или внутривенным введением дексстозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкозы в течение 10–15 минут, необходимо также вводить дексстозу внутривенно. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. Код ATC: A10AB06. Срок годности: 2 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТУДЖЕО®

Регистрационный номер: ЛП-03653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин глиагрин. Фармакодинамика: инсулин глиагрин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штаммами K12), и имеет международную регистрацию в нефармацевтической сфере. Действие препарата Туджео СолоСтар® – прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин глиагрин 300 ЕД (10,19 мг), а также вспомогательные вещества: метасорбат (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг, диглицерид (85%) – 20 мг, натрия цитрат – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций. Туджео СолоСтар® – это инсулин глиагрин, полученный из ячменя, подорожника и детей старше шести лет. Он предложен в подкожно-жировую клетчатку живота, паха или бедра, черезду места инъекции. Ребята и взрослые дозы инсулина должны предприниматься с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У пациентов с нарушенным функционированием почек необходима коррекция дозы инсулина глиагрина и количество инсулина глиагрина в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а широкую руку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Лекарственные средства, которые могут усилить гипогликемическое действие инсулина глиагрина: ингибиторы АПФ, сапонины, диазепами, фибраты, флокуланты, ингибиторы монаминоксидазы, лекомифеналин, прооксандин, сульфонамидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина глиагрина: истреги, гестагены, ингибиторы протеаз и атипичные илеопротеазы. При применении глиагрина в комбинации с инсулином возникает риск снижения секреции базальной инсулиновой массы, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и кормление грудью: инсулин глиагрин не проводился на рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео СолоСтар® у беременных женщины. Туджео СолоСтар® не применяется для лечения беременных. Гипогликемия: наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулиновом лечении, может возникнуть, если доза инсулина может развиваться гипотриглицеридемия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления: язвы. Для лечения язв Туджео СолоСтар® может проводиться в тяжелой и острой длительной и ургентной форме язвы большого гепатитома. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются приемом внутри быстросоглашаемых углеводов. Фармакотерапевтическая группа: типогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код ATC: A10AB04. Срок годности: 2,5 года.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Апида® СолоСтар®. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®. 3. Riddle M. C. et al. Diabetes Care. 2014; 37: 2755–2762.

4. Home P.D. et al. Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2217–2225. 5. Belli G. B. et al. Diabetologia, 1999; 42: 1151–1167. 6. Becker R. H., et al. Exp. Clin. Endocrinol. Diabets 2005; 113: 435–443. 7. Dreyer M. et al. Horm. Metab. Res. 2005; 37: 702–707. 8. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38: 637–643.

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

SANOFI GLU 17.02.2022

SANOFI DIABETES



Издательский Дом
ООО "Балтийский Форум"

Россия, Санкт-Петербург
Тел.: +7(921) 969-14-21
Факс: +7(812) 555-08-70
info@bjce.pro
www.bjce.pro/kmf2017