

**Форум им. Р.Коха и И.И.Мечникова**  
**ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава РФ**  
**Региональная общественная организация «Профессиональная медицинская ассоциация эндокринологов Санкт-Петербурга»**  
**ООО «Балтийский Форум»**



### **ПОЧЕТНЫЙ ПРЕДСЕДАТЕЛЬ**

**Хурцилава О.Г.** Ректор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

### **СОПРЕДСЕДАТЕЛИ**

**Кваббе Г.-Ю.** Заслуженный профессор Свободного университета Берлина

**Лиля А.М.** Проректор по учебной работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Мазуров В.И.** Проректор по лечебной работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Силин А.В.** Проректор по науке и международному сотрудничеству Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Ворохобина Н.В.** Заведующая кафедрой эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Шустов С.Б.** Председатель правления Профессиональной медицинской ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга

**Халимов Ю.Ш.** Главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

**Русаков М.** Представитель Германского дома науки и инноваций в Москве (DWIN)

### **ЧЛЕНЫ НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННОГО ОРГКОМИТЕТА**

**Башнина Е.Б.** Главный детский эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

**Карпова И.А.** Главный диабетолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

**Плёкингер У.** Профессор Университетской клиники имени Р. Вирхова при Шарите в Берлине

**Блюер М.** Профессор 3-ей медицинской клиники и поликлиники при Университете в Ляйпциге

**Баранов В.Л.** Профессор кафедры эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Великанова Л.И.** Заведующая НИЛ хроматографии НИИ эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Иванов Н.В.** Доцент кафедры эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

*Секретарь организационного комитета: Фогт С.Н.*

## ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

**16 may**

**16 мая**

08:30	
Welcome <i>Prof. Khurcilava O.G.</i> <i>Prof. H.-J. Quabbe</i> <i>Prof. A. Silin</i> <i>M. Rusakov / DWIH</i>	Приветственное слово <i>Проф. Хурцилава О.Г.</i> <i>Проф. Г.-Ю. Кваббе</i> <i>Проф. А.В.Силин</i> <i>М. Русаков / DWIH</i>
08:45	
The endocrinology department of NWSMU named after I.I.Metchikov is 50 years old <i>Prof. N.Vorokhobina</i>	Кафедре эндокринологии СЗГМУ имени И.И.Мечникова 50 лет <i>Проф. Н.В. Ворохобина</i>

<b>Section «Diabetes»</b>  <i>Shustov S., Khalimov Yu., Karpova I, Blüher M.</i>	<b>Секция «Сахарный диабет»</b>  <i>Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Карпова И.А., Блюер М.</i>
09:00	
Epidemiology of diabetes in Russian Federation <i>Dr. I. Karpova</i>	Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации <i>И.А. Карпова</i>
09:30	
The clinical experience in new treatment options in Germany. <i>Prof. K. Müssig</i>	Опыт применения новых возможностей лечения сахарного диабета в Германии. <i>Проф. К. Мюссиг</i>
10:00	
Additional opportunities of glucose-lowering therapy. <i>Dr. O. Malygina</i>	Дополнительные возможности сахароснижающей терапии. <i>О.Ф. Малыгина</i>

10:30 Coffee break	10:30 Кофе-брейк
--------------------	------------------

11:00	
Treatment problems in ethnic minorities. The german experience. <i>Prof. U. Plöckinger</i>	Проблемы лечения пациентов малых народностей. Опыт Германии. <i>Проф. У. Плёкингер</i>
11:30	
The psychology of obesity. <i>Prof. M. Blüher</i>	Психология ожирения. <i>Проф. М. Блюер</i>
12:00	
Drug treatment of obesity: Results and problems. When to switch to bariatric surgery? <i>Prof. M. Blüher</i>	Медикаментозное лечение ожирения: результаты и трудности. Когда следует применять бариатрическую хирургию? <i>Проф. М. Блюер</i>

12:30	
Diabetic dyslipidemia. Diagnosis and treatment. <i>Prof. V. Gurevitch</i>	Диабетические дислипидемии. Диагностика и лечение. <i>Проф. В.С. Гуревич</i>

13:00–14:00 Lunch	13:00–14:00 Обед
-------------------	------------------

<b>Section «Adrenal diseases»</b>  <i>Reincke M., Vorokhobina N., Velikanova L.</i>	<b>Секция «Заболевания надпочечников»</b>  <i>Райнке М., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И.</i>
---	---

14:00	
-------	--

Cushings syndrome/Cushings disease: Etiologies, differential diagnosis, clinic and surgical treatment. <i>Prof. M. Reincke</i>	Синдром и болезнь Иценко – Кушинга: этиология, дифференциальный диагноз, терапевтическое и хирургическое лечение. <i>Проф. М. Райнке</i>
---	---

14:30	
-------	--

Medical treatment of hypercortisolism, emphasis on pasireotide. <i>Prof. S. Petersenn</i>	Терапевтическое лечение пациентов с гиперкортизолизмом, акцент на пазиреотиде. <i>Проф. С. Петерсенн</i>
--	---

15:00	
-------	--

A rare case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIAMAH). <i>Prof. U. Plöckinger</i>	Редкий случай АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников. <i>Проф. У. Плёкингер</i>
--	--

15:30 Coffee break	15:30 Кофе-брейк
--------------------	------------------

16:00	
-------	--

Adrenocortical insufficiency: Differential diagnosis, clinic and therapy <i>Prof. K. Badenhoop</i>	Недостаточность коры надпочечников: дифференциальная диагностика, клиника, терапия <i>Проф. К. Баденхооп</i>
---	---

16:30	
-------	--

Combining classical tests and high-performance liquid chromatography of corticosteroids in the laboratory diagnosis of adrenal diseases <i>Prof. L. Velikanova</i>	Сочетание классических тестов и высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов в лабораторной диагностике заболеваний надпочечников <i>Проф. Л.И. Великанова</i>
---	--

17:00	
-------	--

Primary hyperaldosteronism: difficulties in diagnosis and treatment. <i>Dr. Z. Shafigullina</i>	Первичный гиперальдостеронизм: сложности диагностики и лечения. <i>З.Р.Шафигуллина</i>
--	---

**17 may****17 мая**

<b>Section «Diabetes»</b>	<b>Секция «Сахарный диабет»</b>
<i>Bashnina E., Plöckinger U., Kintscher U.</i>	<i>Башина Е.Б., Плекингер У., Кинчер У.</i>
09:00	
New treatment options: The pharmacological basis: GLP1 analogues, DPP4-inhibitors, SGLT2-inhibitors, Bromocriptin. <i>Prof. U. Kintscher</i>	Новые терапевтические возможности лечения сахарного диабета: фармакологические средства: аналоги ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы SGLT-2, бромокриптин. <i>Проф. У. Кинчер</i>
09:30	
Treatment of diabetes in elderly patients — residents of Leningrad. Optimization of insulin therapy. <i>Prof. E. Gasparyan</i>	Особенности ведения больных сахарным диабетом пожилого возраста – жителей блокадного Ленинграда. Оптимизация инсулинотерапии. <i>Проф. Э.Г.Гаспарян</i>

10:00 Coffee break	10:00 Кофе-брейк
--------------------	------------------

10:30	
Diabetes mellitus and reproduction. Optimization of insulin therapy. <i>Dr. A.Tisel'ko</i>	Сахарный диабет и репродуктивное здоровье. Оптимизация инсулинотерапии. <i>А.В.Тиселько</i>
11:00	
Difficulties in treatment of diabetes mellitus in young children <i>Prof. E.Bashnina</i>	Проблемы лечения сахарного диабета у детей раннего возраста <i>Проф. Е.Б.Башина</i>
11:30	
Metabolic surgery in the correction of the main components of the metabolic syndrome. <i>Prof. M. Fishman</i>	Эффективность метаболической хирургии в коррекции основных составляющих метаболического синдрома. <i>Проф. М.Б. Фишман</i>
12:00	
Insulin therapy of diabetes mellitus type 2. 10 years of new paradigm. <i>Dr. N. Ivanov</i>	Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа. 10 лет новой парадигме. <i>Н.В. Иванов</i>
12:30	
Discussion	Обсуждение

<b>13:00–14:00 Lunch</b>	<b>13:00–14:00 Обед</b>
--------------------------	-------------------------

Section «Acromegaly and growth retardation» <i>Quabbe H.-J., Shalek R., Buchfelder M., Baranov V.</i>	Секция «Акромегалия и задержка роста» <i>Кваббе Г.-Ю., Шалек Р.А., Бухфельдер М., Баранов В.Л.</i>
14:00	
Acromegaly — Clinical problems, comorbidity and rare etiologies. <i>Prof. P.H. Kann</i>	Акромегалия — клинические проблемы, сочетанные заболевания и редкие этиологические факторы. <i>Проф. П.Г. Канн</i>
14:30	
Diagnosis of acromegaly: The value of automatic facial recognition. <i>Prof. H. Schneider</i>	Диагностика акромегалии: ценность автоматического распознавания лица. <i>Проф. Г. Шнайдер</i>
15:00	
Surgical treatment of acromegaly. <i>Prof. M. Buchfelder</i>	Хирургическое лечение акромегалии. <i>Проф. М. Бухфельдер</i>
15:30	
The results of radiosurgery of endosellar pituitary adenomas by narrow proton beam <i>Dr. R. Shalek</i>	Результаты протонной радиохирургии эндоселлярных аденом гипофиза <i>Р.А. Шалек</i>
16:00	
Discussion	Обсуждение
16:30 Coffee	
16:30 Кофе	

*ТЕЗИСЫ  
КОНФЕРЕНЦИИ*

## КАФЕДРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ СЗГМУ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА — 50 ЛЕТ

Проф. Наталья Владимировна Ворохобина

Кафедра эндокринологии — одна из первых эндокринологических кафедр в России, организована крупнейшим отечественным ученым академиком Василием Гавриловичем Барановым 7 мая 1963 года. Основы, заложенные Василием Гавриловичем, красной нитью проходят через всю последующую научную деятельность кафедры, имеют тесную связь с практикой.

Василий Гаврилович Баранов (25.12.1899г. – 02.03.1988г.) являлся организатором и основателем «ленинградской» школы эндокринологии, крупнейшим отечественным ученым в области как клинической, так и экспериментальной эндокринологии. В 1926 году на кафедре терапии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей, возглавляемой профессором Я.А. Ловцким, было открыто эндокринологическое отделение под руководством Василия Гавриловича Баранова. 1926 год можно считать годом начала клинической эндокринологии в нашем городе.

Еще в 1926 году Василий Гаврилович сформулировал принцип компенсации сахарного диабета, позднее разработал методы лечения сахарного диабета и его осложнений. Василий Гаврилович Баранов внес огромный вклад в разработку патогенеза сахарного диабета. В 1932 году он впервые в мире сформировал представление об абсолютной и относительной недостаточности инсулина, инсулинорезистентности. Огромны достижения Василия Гавриловича в области изучения патогенеза, диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, синдрома Иценко–Кушинга. В 1970 году академик АМН СССР В.Г. Баранов сформулировал основной принцип лечения эндокринных больных – принцип компенсации гормональных и метаболических нарушений, приводящий к регрессу патологического процесса и задержке развития осложнений.

Первыми сотрудниками кафедры, принявшими активное участие в её основании, были доцент Александр Моисеевич Раскин, ассистенты Нина Федоровна Николаенко и Пантелеймон Александрович Сильницкий, старший лаборант Владимир Романович Слободской, позже присоединились ассистенты Алевтина Сергеевна Савушкина и Элина Грантовна Гаспарян.

Александр Моисеевич Раскин (1921 – 1978) работал на кафедре со дня ее основания до 1969 года. Был выдающимся клиницистом-эндокринологом, крупным ученым и блестящим преподавателем, активно участвовал в разработке новых программ и учебных планов кафедры. С 1969 года работал профессором в Ленинградском Санитарно-Гигиеническом медицинском институте имени И.И. Мечникова.

Систематическое преподавание клинической эндокринологии в Ленинградском Санитарно-Гигиеническом медицинском институте имени И.И. Мечникова введено в 1971 году под руководством профессора Александра Моисеевича Раскина на базе клиники эндокринологии кафедры пропедевтики внутренних болезней.

В 1979 году курс эндокринологии возглавила доцент Светлана Михайловна Котова. В 1994 году курс эндокринологии при кафедре пропедевтики внутренних заболеваний преобразован в самостоятельную кафедру эндокринологии.

12 октября 2011 года произошло объединение двух медицинских учреждений — Медицинской академии последипломного образования и Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова и, соответственно – двух кафедр эндокринологии. В настоящее время на кафедре работают 6 профессоров, 13 доцентов, 4 ассистента.

Ежегодно от 300 до 500 врачей-слушателей проходят подготовку на кафедре эндокринологии. Сотрудниками кафедры проводятся тематические и сертификационные циклы в различных регионах России. Проводится подготовка специалистов в клинической ординатуре и аспирантуре. Сотрудники кафедры ведут методическую работу по преподаванию эндокринологии студентам лечебного и медико-профилактического факультетов. На кафедре внедрен курс элективов по клинической эндокринологии, активно работает студенческое научное общество.

**DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY OF NWSMU  
NAMED AFTER I.I.METCHNIKOV IS 50 YEARS OLD**

Prof. Natalia Vorokhobina

Department of endocrinology is one of the first departments of endocrinology in Russia. It was organized by the largest national scientist, academician Vasilij Gavrilovich Baranov on May 7, 1963. The basics laid by Vasilij Gavrilovich Baranov is thread running through all subsequent scientific activity of the department, and has a close connection with the practical medicine.

V.G.Baranov (25.12.1899-02.03.1988) was organizer and founder of the “Leningrad” school of endocrinology. He was the largest national scientist in the field of clinical and experimental endocrinology. In 1926 on the department of therapy of Leningrad institute for physician improvement, professor Lovickij Y.A. opened endocrinological department under the direction of V.G.Baranov.

1926 can be considered the year of onset of clinical endocrinology in our city. Also in 1926 V.G.Baranov formulated the principle of diabetes compensation, later developed methods for the treatment of diabetes and its complications. V.G.Baranov contributed to the development of the pathogenesis of diabetes. In 1932 he was first in the world, who had formulated a presentation about absolute and relative insulin deficiency and insulin resistance. V.G.Baranov had great achievements in the field of study of pathogenesis, diagnostic, and the treatment of diseases of the thyroid gland, Cushing’s syndrome. In 1970 academician of USSR V.G.Baranov formulated the basic principle of treatment the patients with endocrine disorders — the principle of compensation of hormonal and metabolic disorders which leads to regression of the pathological process and delay of complications.

The first staff of the department who took an active part in the department’s foundation were associate professor A.M.Raskin, assistants of professor N.F.Nikolaenko, P.A.Silnickiy, laboratory assistant V.R.Slobodskoy, later joined A.S.Savushkina and E.G.Gasparjan.

M.A.Raskin (1921-1978) worked at the department since its foundation until 1969.He was an outstanding clinician-endocrinologist, great scientist and teacher, actively participated in the development of new educational programs and plans. Since 1969 he worked as a professor in Leningrad’s Sanitary-Hygienists institution named by I.I.Mechnikov .Systematic teaching of clinical endocrinology in this institute was introduced in 1971 by Raskin in the clinic of endocrinology department of internal diseases. In 1979 the course of endocrinology headed associate professor Svetlana Kotova.

In 1994 the course of endocrinology was converted into an independed department. October 12,2011 there was an association of two medical institutions (Medical academy of postgraduate studies and Saint-Petersburg medical academy named after I.I.Metschnikov) and two chairs of endocrinology to form one department of endocrinology in North-West state medical university named after I.I.Metschnikov. Currently, at the department are working 6 professors, 13 associate professor and 4 assistants of professor. Every year about 300–500 physicians are trained at the department of endocrinology. Staff of department carry out thematical and certification cycles in different regions of Russia. Members of department prepare specialists in clinical residency and postgraduate studies. Also members of department carry out methodical work of teaching endocrinology for students of medical and preventive medical faculty.

The department introduce course of electives of clinical endocrinology, also actively functioning circle of student scientific society.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Ирина Альбертовна Карпова

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний, в промышленно развитых странах им страдает около 4-6% взрослого населения. Особенно выражен рост заболеваемости СД 2 типа, который в настоящее время вышел на уровень неинфекционной эпидемии. Прогнозируется рост числа больных СД 2 типа в к 2030 году до 552 млн. человек, что составит около 7% от всего взрослого планеты. Во многом этому способствует и изменение образа жизни и характера питания – гиподинамия, употребление в пищу большого количества жиров и быстросасываемых углеводов, и связанное с этим ожирение. Отмечается и процесс «омоложения»



СД 2 типа - встречаемость заболевания среди молодых людей растет, особенно в развивающихся странах.

В России ситуация повторяет мировую тенденцию. По данным Государственного регистра РФ на 01.01.2013 в России зарегистрировано 3 779 423 больных, из них пациенты с СД 2 типа составляют 91,5% случаев. Прогнозируемый рост числа пациентов к 2030 году – до 5,81 млн. чел. По данным IDF, Россия входит в первую пятерку стран с наибольшей распространенностью сахарного диабета, и уже сегодня реальное число больных превышает 9 млн. чел.

В течение последних 5 лет в России отмечается серьезный рост заболеваемости сахарным диабетом: среди детей – на 9,6% СД 1 типа, среди подростков – на 5,0% СД 1 типа, среди взрослых – на 10,5% СД 1 типа и 29,8% СД 2 типа. Сахарный диабет 2 типа агрессивно увеличивается и «молодеет»: распространенность заболевания за период 2007-2012 годы выросла среди детей – в 2 раза, среди подростков – на 15,5%, среди взрослых – на 34,2% случаев.

На 01.04.2013 в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 106 482 больных сахарным диабетом (2,5% взрослого населения). В последние несколько лет наметилась тенденция к некоторой стабилизации показателей заболеваемости и распространенности диабета среди взрослого населения города. В 2012 году по данным Государственного регистра заболеваемость СД в Санкт-Петербурге составила 189,4 случая на 100 тыс. взрослого населения, распространенность – 2282,7 случая на 100 тыс. взрослого населения. К сожалению, очень вероятно, что фактическая заболеваемость и распространенность СД, как и в других регионах РФ, в 3-4 раза превышает официально зарегистрированную.

Растет распространенность и заболеваемость сахарным диабетом и среди детей: в 2012 году в Санкт-Петербурге эти показатели составили соответственно 130,0 случаев и 23,4 случая СД на 100 тыс. детского населения. Особое внимание следует обратить на то, что СД 1 типа среди детей также «молодеет». Так, если в 1995 году впервые диагностированное заболевание в возрастной группе от 1 до 4 лет было у 9% детей, то в 2010 году этот показатель достигает 28%, в 2012 году – 26%. Таким образом, в настоящее время почти треть детей с впервые выявленным СД 1 типа – это дети раннего возраста. К сожалению, пока в мире не разработаны эффективные меры профилактики СД 1 типа.

Число новых случаев гестационного сахарного диабета в Санкт-Петербурге за последние 5 лет выросло почти в 4 раза, что также, к сожалению, отражает ситуацию во всей Российской Федерации.

Благодаря развитию диабетологической службы Российской Федерации и реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы», а также региональных медико-социальных программ в последние 5 лет удалось существенно снизить уровень распространенности микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета и смертности пациентов.

*Автор благодарит Государственный Регистр больных сахарным диабетом и Федеральный диабетологический центр (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное государственное учреждение «Эндокринологический научный центр») за предоставленные материалы.*

## **EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Dr. Irina Karpova

Diabetes mellitus (DM) - one of the most common diseases in industrialized countries, it affects about 4-6% of the adult population. Particularly pronounced increase in the incidence of type 2 diabetes, which is now reached the level of non-infectious epidemic. Projected growth in the number of patients with type 2 diabetes in 2030 to 552 million, representing about 7% of the adult world. In many ways, this contributes to the change in lifestyle and diet - lack of exercise, eating large amounts of fats and fast-absorbed carbohydrates, and the associated obesity. It is noted, and the process of "rejuvenation" of type 2 diabetes - the incidence of the disease among young people is increasing, especially in developing countries.

In Russia, the situation repeats global trend. According to the State Register of the Russian Federation on 01.01.2013 in Russia recorded 3,779,423 patients, including patients with type 2 diabetes account for 91.5% of cases. The projected increase in the number of patients in 2030 - to 5.81 million. According to the IDF, Russia is among the top five countries with the highest prevalence of diabetes, and today the actual number of patients with more than 9 million people.

In the past 5 years in Russia there is a serious increase in the incidence of diabetes: among children - by 9.6% in type 1 diabetes in adolescents - by 5.0% in type 1 diabetes among adults - 10.5% in type 1 diabetes and 29.8% of type 2 diabetes. Type 2 diabetes increases aggressive and "younger": the prevalence of the disease in the period 2007-2012 has increased among children - a 2-fold among teenagers - by 15.5%, among adults - 34.2% of cases.

On 01.04.2013 in St. Petersburg, there were 106,482 people with diabetes (2.5% of the adult population). In the last few years there has been a trend towards a stabilization of incidence and prevalence of diabetes in the adult population of the city. In 2012, according to the State Register of the incidence of diabetes in St. Petersburg was 189.4 cases per 100 thousand of the adult population, the prevalence - 2,282.7 cases per 100 thousand of the adult population. Unfortunately, it is very likely that the actual incidence and prevalence of diabetes, as well as in other regions of Russia, 3-4 times higher than officially registered.

Growing prevalence and incidence of diabetes among children: in 2012 in St. Petersburg, these figures were 23.4 and 130.0 cases of diabetes cases per 100 thousand child population. Particular attention should be paid to the fact that type 1 diabetes among children is also "younger". So, if in 1995 the disease was first diagnosed in the age group of 1 to 4 years of age was 9% of children in 2010, this figure rises to 28% in 2012 - 26%. Thus, at present, almost one third of children with newly diagnosed type 1 diabetes - are young children. Unfortunately the world is not developed effective ways of preventing type 1 diabetes.

The number of new cases of gestational diabetes in St. Petersburg over the past 5 years has increased almost 4 times, which is also, unfortunately, reflects the situation in the whole of the Russian Federation.

Through the development of diabetological Service of the Russian Federation and of the sub-program "Diabetes" Federal Target Program "Prevention and Control of Social Diseases 2007-2012", as well as regional health and social programs in the last 5 years, failed to significantly reduce the prevalence of micro-and macrovascular diabetes complications and mortality of patients.

***The author thanks the National Register of patients with diabetes and the Federal diabetological Centre (Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Federal State Institution "Endocrinology Research Center") for the material.***

## **PERSONALIZED MEDICINE. CAN THE RESPONSE TO DRUGS BE PREDICTED BY GENETICS? – USING THE EXAMPLE OF INCRETINS**

Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Worldwide, the incidence of type 2 diabetes has tremendously increased in the recent years. Owing to its secondary complications, diabetes is one of the most costly chronic diseases. Insulin resistance and pancreatic beta-cell failure play key roles in the pathophysiology of type 2 diabetes. However, type 2 diabetes is a heterogenous, multi-factorial disorder based *on a genetic predisposition*. Personalized medicine is an emerging concept for treating diabetes, which involves the use of information about the patient's genetic background to develop strategies for preventing, detecting, treating, or monitoring diabetes.

Previous studies using a pharmacogenetic approach showed a reduced treatment response to sulfonylureas and metformin in subjects carrying certain single nucleotide polymorphisms. In addition, more recent studies indicate that the response to incretin-based therapies which have become important options for the management of diabetes may also depend on the genetic makeup. Knowledge of the individual treatment response would significantly improve the patients' outcomes without wasting time on ineffective therapies.

## Literature:

1. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Häring HU, Fritsche A. Genetic variants affecting incretin sensitivity and incretin secretion. *Diabetologia* 2010; 53: 2289–2297
2. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Kirchhoff K, Guthoff M, Schäfer SA, Kantartzis K, Silbernagel G, Stefan N, Holst JJ, Gallwitz B, Häring HU, Fritsche A. Association of type 2 diabetes candidate polymorphisms in KCNQ1 with incretin and insulin secretion. *Diabetes* 2009; 58: 1715–1720
3. Müssig K, Schäfer SA, Staiger H, Machicao F, Stefan N, Gallwitz B, Häring HU, Fritsche A. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia* 2009; 52: 1075–1082

## **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА. МОЖНО ЛИ ПРЕДСКАЗАТЬ ОТВЕТ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПОСЛЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ? — НА ПРИМЕРЕ ИНКРЕТИНОВ**

Проф. Карстен Мюссихь

Во всем мире заболеваемость сахарным диабетом 2 типа существенно увеличилась в последние годы. Ввиду своих вторичных осложнений диабет является одним из самых дорогостоящих хронических заболеваний. Инсулинорезистентность и недостаточность панкреатических бета-клеток играют ключевую роль в патофизиологии диабета 2 типа. Тем не менее, сахарный диабет 2 типа представляет собой гетерогенную группу заболеваний, каждое из которых имеет свои генетические предрасполагающие факторы. Персонализированная медицина является новой концепцией для лечения диабета, который предполагает использование информации о генетическом фоне пациента для разработки стратегий предотвращения, обнаружения, лечения или контроля заболевания.

Предыдущие исследования с использованием фармакогенетического подхода показали снижение ответа на лечение препаратами сульфонилмочевины и метформина у субъектов с определенными одиночными нуклеотидными полиморфизмами. Кроме того, более поздние исследования показали, что ответ на терапию инкретинами, которые в настоящее время необходимо рассматривать как важную опцию для управления диабетом, может также зависеть от генетического фона. Знание индивидуальной реакции на лечение значительно улучшит прогноз для пациентов с сахарным диабетом и предотвратит напрасное использование неэффективных методов лечения.

## Литература:

1. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Häring HU, Fritsche A. Genetic variants affecting incretin sensitivity and incretin secretion. *Diabetologia* 2010; 53: 2289-2297
2. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Kirchhoff K, Guthoff M, Schäfer SA, Kantartzis K, Silbernagel G, Stefan N, Holst JJ, Gallwitz B, Häring HU, Fritsche A. Association of type 2 diabetes candidate polymorphisms in KCNQ1 with incretin and insulin secretion. *Diabetes* 2009; 58: 1715-1720
3. Müssig K, Schäfer SA, Staiger H, Machicao F, Stefan N, Gallwitz B, Häring HU, Fritsche A. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia* 2009; 52: 1075-1082

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Ольга Федоровна Малыгина

Сахарный диабет - прогрессирующее заболевание, при котором традиционные методы лечения не всегда эффективны. Открытие и внедрение новых гипогликемизирующих препаратов, таких как ингибиторы ДПП-4, обеспечивают возможность дальнейшего улучшения гликемического контроля. В докладе приведены данные о механизмах действия глиптинов, их эффективности и безопасности применения, а также раскрыты аспекты негликемических эффектов ингибиторов

ДПП-4, в том числе приведены данные об их потенциальном влиянии на сердечно-сосудистую систему, атерогенез, артериальную гипертензию. Кроме того, в обзоре представлены сведения о нейро- и нефропротекторных эффектах этого класса препаратов, их противовоспалительном действии, влиянии на костную ткань, онкологическую безопасность.

## **ADDITIONAL OPPORTUNITIES OF GLUCOSE-LOWERING THERAPY**

Dr. Ol'ga Malygina

Diabetes mellitus is a progressive disease in which conventional treatment is not always effective. The discovery and introduction of new hypoglycemic drugs such as inhibitors of DPP-4 provide an opportunity to further improve of glycemic control. The report presents data on the mechanisms of action of gliptins, their efficacy and safety, and also the report observes the non-glycemic effects of DPP-4 inhibitors, including data on their potential effects on the cardiovascular system, atherogenesis, arterial hypertension. In addition, the report provides information on neuro-and nephroprotective effects of this class of drugs, their antiinflammatory action, effects on bone tissue and oncologic safety.

## **THERAPEUTIC PROBLEMS OF DIABETES THERAPY IN PATIENTS WITH MIGRATION BACKGROUND**

Prof. Dr. Ursula Plöckinger

Germany has a multi-ethnic population. An estimated 25% of the population have a migration background. Of these about 10% are migrants of the first generation. In comparison the percentage of the population with a different ethnic background in Russia is about 16%. 47 different indigenous people are recognized, living mostly in remote areas. However, as in Germany, the big cities attract working people from all regions and thus multi-ethnicity in large cities is common.

Diabetes care aims at “self-empowerment” allowing individual therapeutic decisions by the patient, i.e. choices concerning the form of treatment, diet and exercise. The efficacy of these therapeutic decisions depends on the patients’ acceptance of his role as a decisive part in the therapeutic decision process. This attitude depends on the psychological effects of immigration, the cultural and social background, religious convictions and educational background. Due to the many differences between migrants and the indigenous population differences in the results of diabetes therapy are to be expected.

Due to the high percentage of patients with migration background in Berlin (up to 40% in our centre) we became interested in these differences and their effects on the patients’ lives. We initiated a project analysing the intermediate outcome (HbA1c, microalbuminuria, cholesterol, blood pressure and BMI) as well as final outcome data (myocardial infarction, cerebral ischemia or cardiovascular death) in comparison between the German and migrant population. The migrant diabetic patients had a higher initial HbA1c value. Over one year the decline in HbA1c was comparable between both groups. However, the difference between the migrant and the German population remained constant. Interestingly, long-term outcome with respect to cardiovascular disease was comparable in both groups even if age-matched cohorts were analysed.

Analyses of the possible reasons for the persistently higher HbA1c level of the migrant population indicated several factors. Language is still a problem, despite our use of translators. Dietary changes are even more difficult to initiate, as food is one of the powerful emotional connections with the country of origin. The educational level of patients with migration background is lower compared to the German population (> 20% illiteracy in elderly females). The expectations towards the health care system are higher, and self empowerment is not an easy concept in patients expecting “salvation” from their physician.

Cultural differences pose problems on the communication between the health care personal and the patients. Prejudices occur from both sides. Thus any strategy to improve the health care for patients with migration background will have to work with the health care providers as well. We therefore initiated group sessions on intercultural communication which result in small projects and improvements which

may, over time lead to better results in our efforts to improve diabetes therapy in patients from other ethnic background.

It has however to be kept in mind that not all difficulties in the treatment of patients with migration background are related to these ethnic differences. "There is something more basic and more crucial than cultural competency in understanding the life of the patient, and this is the moral meaning of suffering— what is at stake for the patient; what the patient, at a deep level, stands to gain or lose" (Kleinman, Benson 2006).

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МИГРАНТОВ**

Проф. Урсула Плёкингер

Германия имеет многонациональное население. По оценкам, 25% населения составляют мигранты. Из них около 10% составляют мигранты первого поколения. Для сравнения, доля населения с различным этническим происхождением в России составляет около 16%. Выделяют 47 различных коренных народов, живущих в основном в отдаленных районах. Тем не менее, как и в Германии, большие города привлекают трудящихся из всех регионов и таким образом многонациональность в крупных городах является распространенным явлением.

Лечение диабета направлено на "собственные возможности", что предусматривает принятие решений по лечению самим пациентом, то есть выбора в отношении формы лечения, диеты и физических упражнений. Эффективность этих терапевтических решений зависит от принятия пациентами своей роли как решающей в терапевтическом процессе. Это отношение зависит от психологических последствий иммиграции, культурного и социального происхождения, религиозных убеждений и образования. Из-за различий между мигрантами и коренным населением ожидаемы различия в результатах лечения диабета.

В связи с высоким процентом больных с миграционным фоном в Берлине (до 40% в нашем центре) нас заинтересовали эти различия и их влияние на жизнь пациентов. Мы предприняли анализ промежуточных результатов (HbA1c, микроальбуминурия, холестерин, артериальное давление и индекс массы тела), а также итоговые данные об исходах (инфаркт миокарда, ишемии головного мозга или сердечно-сосудистой смерти) у мигрантов и коренных жителей Германии. Мигранты с диабетом имели более высокое начальное значение HbA1c. За один год снижение HbA1c было сопоставимо в обеих группах. Тем не менее, разница между мигрантами и немецким населением оставалась постоянной. Интересно, что долгосрочный результат в отношении сердечно-сосудистых заболеваний был сопоставим в обеих группах, даже при сравнении аналогичных возрастных когорт.

Анализ возможных причин упорного повышения уровня HbA1c в популяции мигрантов выявил целый ряд факторов. Языковой барьер все еще является проблемой, несмотря на использование переводчиков. Изменения диеты у мигрантов трудно инициировать, так как пища является одним из мощных факторов, обеспечивающих эмоциональную связь со страной происхождения. Образовательный уровень пациентов – мигрантов ниже по сравнению с немецким коренным населением (> 20% неграмотных в группе пожилых женщин). Ожидания в отношении системы здравоохранения выше, а самостоятельное принятие решений не просто инициировать у пациентов, ожидающих «спасения» от лечащего врача.

Культурные различия создают проблемы для общения персонала учреждений здравоохранения и пациентов. Предвзвешенности случаются у обеих сторон. Таким образом, любая стратегия по улучшению медицинской помощи для мигрантов предполагает также работу с медицинским персоналом. Поэтому мы инициировали групповые занятия по межкультурной коммуникации, которые в результате привели к некоторому улучшению, что со временем может привести к лучшим результатам терапии сахарного диабета у пациентов других национальностей.

Следует, однако, иметь в виду, что не все трудности в лечении больных с миграционными корнями связаны с этими этническими различиями. "Существует нечто более простое и более важное, чем культурная компетентность для понимания жизни пациента, и это — моральный компонент страдания пациента: что поставлено на карту для пациента, что пациент, на глубоком уровне, может выиграть или потерять" (Kleinman, Benson 2006).

## **THE PSYCHOLOGY OF OBESITY**

Prof. Matthias Blüher

Obesity is associated with an increased risk of premature death and represents a fast growing worldwide health problem that is reaching epidemic proportions. Obesity significantly increases the risk of developing metabolic disorders, hypertension, coronary heart disease, stroke, and several types of cancer. The assessment of obesity requires a systematic assessment of factors potentially affecting energy intake, metabolism and expenditure. Rather than just identifying and describing a behaviour (overeating), clinicians should seek to identify the determinants of this behaviour (reasons for overeating). In the development of obesity, a number of biomedical, psychological and environmental factors influence energy input, energy metabolism and energy expenditure. There are several factors that affect metabolism (age, sex, genetics, neuroendocrine factors, sarcopenia, metabolically active fat, medications, prior weight loss), energy intake (socio-cultural factors, snacking, hunger, emotional eating, mental health, medications) and activity (socio-cultural factors, physical and emotional barriers, medications). A number of psychological and behavioural factors including depression, childhood or youth abuse, syndromes of attention deficit, reward and risk as well as addictive behaviour may be diagnoses underlying overeating and obesity. Diagnosing the underlying psychological and psychosocial factors of obesity may result in more effective obesity prevention and management.

## **ПСИХОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ**

Проф. Маттиас Блюер

Ожирение связано с повышенным риском преждевременной смерти и представляет собой быстро растущую проблему здравоохранения по всему миру, которая приобретает масштабы эпидемии. Ожирение значительно увеличивает риск развития нарушений обмена веществ, гипертонии, ишемической болезни сердца, инсульта и некоторых видов рака. Оценка ожирения требует систематической оценки факторов, которые могут повлиять на потребление энергии, метаболизм и расход энергии. Вместо того, чтобы просто описывать поведение пациента (переедание), врачи должны стремиться к выявлению детерминант такого поведения (причины переедания). В развитии ожирения, ряд медико-биологических, психологических и экологических факторов влияют на затраты энергии, энергетический обмен и расход энергии. Есть несколько факторов, которые влияют на обмен веществ (возраст, пол, генетика, нейроэндокринные факторы, саркопения, метаболически активный жир, лекарства, предшествующая потеря веса), потребление энергии (социально-культурные факторы, перекусы, голод, эмоциональная пища, психическое здоровье, лекарства) и активности (социально-культурные факторы, физические и эмоциональные барьеры, лекарства). Ряд психологических и поведенческих факторов, включая депрессию, синдромы дефицита внимания, награды и риска, а также аддиктивного поведения могут быть диагнозами, лежащими в основе переедания и ожирения. Диагностика основных психологических и психосоциальных факторов ожирения может привести к более эффективной профилактики ожирения и управления.

## **DRUG TREATMENT OF OBESITY: RESULTS AND PROBLEMS: WHEN TO SWITCH TO BARIATRIC SURGERY?**

Prof. Matthias Blüher

Obesity continues to increase in prevalence throughout the world. Unfortunately, effective prevention strategies are few and effective treatment strategies may involve pharmacological anti-obesity approaches. However, before approval, all drugs must meet safety and efficacy concerns of the US Food and Drug Administration (FDA) and/or the European Medical Agency (EMA). After a long period of failure in development, two new medications (phentermine/topiramate ER and lorcaserin) have been approved by the US Food and Drug Administration for long-term weight management in persons with obesity

(BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) or in overweight persons (BMI $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup>) with comorbidities. Another medication, bupropion/naltrexone, is undertaking a cardiovascular outcomes trial and an analysis in 2014 will determine its approval and release. The most widely prescribed drug for obesity, phentermine, used since 1959 for short-term weight management, has been released in a new formulation. Here, currently available pharmacological anti-obesity treatment strategies (e.g. Orlistat) as well as visions for future strategies are discussed. All the new drugs under discussion are re-fittings of old agents or fresh approaches to old targets; thus, what is old is new again in the pharmacotherapy of obesity. Future development of drugs for the treatment of obesity will be dependent on whether they can survive review for safety and effectiveness. The FDA continues to be highly concerned with proposed obesity drugs increasing cardiovascular or any risks and may require changes to clinical research protocols. However, despite novel treatment strategies, many patients with morbid obesity are not successful and have to switch to bariatric surgery. The question, when to switch to bariatric surgery will be discussed.

## **МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПРОБЛЕМЫ: КОГДА СЛЕДУЕТ ОБРАЩАТЬСЯ К БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ?**

Проф. Маттиас Блюер

Распространенность ожирения продолжает увеличиваться по во всем мире. К сожалению, эффективных стратегий его профилактики очень мало. Эффективные стратегии лечения могут включать фармакологические подходы. Тем не менее, до внедрения в практику, все препараты должны пройти проверку безопасности и эффективности Службой по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и/или Европейского медицинского агентства (EMA). После многочисленных неудачных попыток, два новых лекарства (фентермин / топирамат ER и лорказерин) были утверждены Службой по контролю за продуктами и лекарствами США для долгосрочного контроля веса у лиц с ожирением (ИМТ  $\geq$  30 кг / м<sup>2</sup>), либо при избыточной массе тела человека (ИМТ  $\geq$  27 кг / м<sup>2</sup>) с сопутствующими заболеваниями. Другой препарат, бупропионом / налтрексон, проходит испытания по сердечно-сосудистым исходам и анализ результатов в 2014 году определит, будет ли он утвержден и внедрен в широкую практику. Наиболее широко назначаемый препарат для лечения ожирения, фентермин, использовался с 1959 года для достижения краткосрочных целей в потере веса. В настоящем докладе обсуждаются фармакологические средства против ожирения (например, орлистат), а также видение будущих стратегий. Все обсуждаемые новые лекарства являются заменой для старых агентов или используются новые подходы к старым целям, таким образом, то что старое оказывается опять новым в фармакотерапии ожирения. Будущее развитие препаратов для лечения ожирения будет зависеть от того, смогут ли они пройти тест по безопасности и эффективности. FDA продолжает беспокоиться об предлагаемых препаратах, увеличивающих сердечно-сосудистые или любые другие риски. Однако, несмотря на новые стратегии лечения, у многих пациентов с патологическим ожирением консервативная терапия неэффективна, и для них придется применить хирургическое лечение. На вопрос, когда необходимо перейти к хирургии ожирения будет обсуждаться в докладе.

## **ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.**

Проф. В.С. Гуревич

Диабетические дислипидемии характеризуются гипертриглицеридемией, низким содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности, формированием пула так называемых малых плотных частиц липопротеинов, которые обладают повышенной склонностью к атерогенной модификации. Указанные особенности диабетических дислипидемий метаболически связаны с нарушенной толерантностью к глюкозе, которая вызывает неконтролируемый выброс из жировой ткани свободных жирных кислот, что в свою очередь приводит к патологическому замещению в нативных липопротеинах эфиров холестерина на триглицериды. Кроме того, усиливается катаболизм апопротеина A1 и, как следствие этого, нарушается функциональная активность антиатерогенных липопротеинов высокой плотности.

Необходимость коррекции диабетической дислипидемии обусловлена высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов этой группы. Препаратами выбора являются статины и фибраты. Результаты ряда многоцентровых исследований подтвердили существенную роль гиполипидемической терапии в снижении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом и диабетом 2 типа.

### **DIABETIC DYSLIPIDEMIA. DIAGNOSIS AND TREATMENT.**

Prof. V. Gurevitch

Diabetic dyslipidemia is characterized by hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, the formation of a pool of so-called small dense lipoprotein particles, which have an increased tendency to atherogenic modification. These features of the metabolic diabetic dyslipidemia are associated with impaired glucose tolerance, which causes uncontrolled release from adipose tissue of free fatty acids, which in turn leads to a pathological replacement in native lipoprotein cholesterol esters by triglycerides. Furthermore, increasing the catabolism of apoprotein A1 and, consequently, impaired functional activity of antiatherogenic high density lipoproteins.

The need for correction of diabetic dyslipidemia is due to the high cardiovascular risk in this patient group. Drugs of choice are the fibrates and statins. A number of multicenter studies confirmed the essential role of lipid-lowering therapy in reducing the incidence of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes.

### **CUSHINGS SYNDROME/CUSHINGS DISEASE: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, CLINIC AND (SURGICAL) TREATMENT**

Prof. Martin Reincke

Cushing's syndrome (CS) is a rare condition with an average incidence between 1.2 and 1.7 cases per million per year. 70% of cases are caused by pituitary dependent Cushing's syndrome (or Cushing's disease, CD), 10% by the ectopic ACTH syndrome, and 20% by adrenal causes. Clinical presentation of CD is severe, reflecting chronic glucocorticoid excess and comprising a broad spectrum of comorbidities such as visceral obesity, arterial hypertension, impairment of glucose tolerance, dyslipidemia, thrombotic diathesis, osteoporosis and psychiatric abnormalities. CS is associated to increased mortality, mainly due to cardiovascular events, which remains elevated in comparison to that of the general population despite adequate treatment. The biochemical strategy to diagnose CS is a two-step procedure: 1. Confirmation of glucocorticoid excess in patients with characteristic features by low-dose dex suppression testing, urinary free cortisol measurement or late-night cortisol determination; 2. Subtype differentiation, involving biochemical tests and imaging. Transsphenoidal surgery presents treatment of choice for CD. Dependent on tumor size and extension, adenoma visibility on preoperative magnetic resonance imaging (MRI) and neurosurgical expertise, remission rates after initial TSS range from 65 to 90%. Despite initially successful TSS, the 10-year recurrence rates of CD range between 20 and 25%. In that case, further therapeutic options comprise repeat transsphenoidal surgery, radiotherapy, medical therapy and bilateral adrenalectomy.

### **СИНДРОМ И БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО — КУШИНГА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И (ХИРУРГИЧЕСКОЕ) ЛЕЧЕНИЕ**

Проф. Мартин Райнке

Синдром Иценко — Кушинга (СИК) является редким состоянием, со средней заболеваемостью от 1,2 до 1,7 случаев на миллион в год. 70% случаев вызваны зависимым от гипофизарной активности СИК (или болезнью Кушинга, БИК), 10% — синдромом эктопической продукции АКТГ, и 20% — заболеваниями надпочечников. Клинические проявления БИК являются серьезными, отражающими хронический избыток глюкокортикоидов и охватывающими широкий спектр сопутствующих заболеваний, таких как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия,



нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, тромбоцитарная пурпура, остеопороз и психиатрические нарушения. СИК связан с повышением смертности, в основном из-за сердечно-сосудистых событий, риск которых остается повышенным по сравнению с популяционными показателями, несмотря на адекватное лечение. Биохимически способы диагностики СИК проводятся в 2 этапа: 1. Подтверждение избытка глюкокортикоидов у больных с характерными клиническими признаками при использовании малой дексаметазоновой пробы, измерения свободного кортизола в моче или определение кортизола поздно ночью. 2. Дифференциация подтипа, включая биохимические тесты и визуализирующие методы.

Трансфеноидальная хирургия — метод выбора для лечения БИК. В зависимости от размера опухоли и характера ее роста, видимости аденомы при предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и результатов нейрохирургического обследования, вероятность ремиссии после операции составляет от 65 до 90%. Несмотря на изначально успешную операцию, риск рецидива БИК за 10-летний период составляет от 20 до 25%. В этом случае дальнейшие методы лечения включают повторную трансфеноидальную хирургию, лучевую терапию, медикаментозную терапию и двустороннюю адреналэктомию.

## **MEDICAL TREATMENT OF HYPERCORTISOLISM**

Prof. Dr. Stephan Petersenn

Established therapies for Cushing's disease like surgery and radiation have clear limitations with respect to efficacy and side effects. Therefore, there is a need for an effective medical treatment. Currently used drugs mostly act by inhibition of steroidogenesis in the adrenals, with most experience available for ketoconazole and metyrapone. Although effective, access to these compounds is limited in many countries, long-term experience is scarce, and side effects are significant. When medical therapy with these compounds is considered, ketoconazole may be 2<sup>nd</sup> choice to metyrapone in males, and vice versa in women, due to their association with hypogonadism and hirsutism, respectively. Proof-of concept studies suggest a role for a pituitary-directed therapy applying new multireceptor ligand somatostatin analogs like pasireotide or second-generation dopamine agonists. For pasireotide, a large phase 3 study recently demonstrated significant clinical benefit in patients with Cushing's disease, by reducing hypercortisolism and improving associated signs/symptoms. The glucocorticoid receptor antagonist mifepristone represents another interesting approach, but so far experience is limited, and dosing needs to be standardized with respect to clinical improvements, considering the lack of any biochemical parameter to control efficacy. Hopefully, currently ongoing studies of these varying approaches will enlarge our possibilities for medical treatment in this fascinating, but sometime dreadful disease.

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА**

Проф. Стефан Петерсенн

Используемые подходы к лечению болезни Кушинга, такие как оперативное вмешательство и облучение зоны гипофиза имеют четкие ограничения по эффективности и имеют ряд побочных эффектов. Таким образом, существует потребность в эффективном лечении. В настоящее время используются главным образом препараты, действующие путем ингибирования стероидогенеза в надпочечниках; опыт по большей части получен по препаратам кетоконазол и метирапон. Несмотря на эффективность, доступ к этим препаратам ограничен во многих странах, эффект длительного их применения в настоящее время недостаточно изучен, а их побочные эффекты немаловажны. При медикаментозной терапии этими препаратами считается, что метирапон предпочтительнее кетоконазола для мужчин, и наоборот, — для женщин, так как они ассоциированы с гипогонадизмом и гирсутизмом, соответственно. Ряд работ предполагают использование для воздействия на гипофиз применение новых мультирецепторных аналогов соматостатина, таких как пазиреотид, или агонистов дофамина второго поколения. В крупном исследовании 3 фазы недавно было показано, что пазиреотид обладает достаточной клинической эффективностью у пациентов с болезнью Иценко — Кушинга за счет снижения гиперкортицизма и

уменьшения выраженности соответствующих клинических проявлений. Антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон представляет собой еще один интересный препарат для консервативного лечения гиперкортизолизма, но пока опыт его применения ограничен, и используемые дозы должны быть стандартизированы по отношению к клиническому улучшению, учитывая отсутствие каких-либо биохимических параметров для оценки эффективности. Будем надеяться, что проводимые в настоящее время исследования этих подходов к лечению гиперкортизолизма расширит наши возможности для лечения этой интересной, но подчас страшной болезни.

## **A RARE CASE OF ACTH-INDEPENDENT MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA (AIAMAH)**

Prof. Dr. Ursula Plöckinger

The incidence of adrenal Cushing's syndrome is estimated as 1/Mill/y. About 10% of ACTH independent Cushing's syndrome is due to expression of ectopic receptors (gastric inhibiting peptide, catecholamine, serotonin or vasopressin 2, 3 receptors) or to overexpression/overactivity of eutopic receptors like LH/hCG, Vasopressin V1, leptin and serotonin 5-HT7 receptors. The intracellular signaling of the G-Protein coupled receptors activates adenylate cyclase, which activates phosphokinase-C (PKC), converging on the intracellular signaling pathway of ACTH and subsequently stimulating glucocorticoid synthesis. Thus, cortisol secretion is not autonomous, but in addition to the normal ACTH-driven regulation of cortisol secretion, it is driven by additional ligand-activated receptor stimulation. Clinically this results in ACTH-independent Cushing's syndrome and growth promotion with hyperplasia or macronodular changes of the adrenal.

Here we report the case of a pregnancy-induced Cushing's syndrome due to LH/hCG stimulated cortisol secretion. A 21 y old primipara presented with clinical signs and symptoms of Cushing's syndrome (insulin dependent diabetes mellitus, hypertension, oral candidiasis, edema, livid striae rubrae and severe acne). ACTH-independent endogenous hypercortisolism was demonstrated by elevated 24h urinary cortisol (5fold ULN) and non-suppressibility of cortisol during dexamethason testing (1mg, 8mg and 3x8mg). MRI of the adrenals demonstrated an enlarged left adrenal. While the patient was scheduled for laparoscopic partial adrenalectomy, spontaneous preterm parturition occurred. The male newborn died at day 3 due to septicemia and pulmonary haemorrhage. Already one week after delivery signs and symptoms of hypercortisolism were significantly reduced. A dexamethason test three months after pregnancy gave normal results, indicating complete spontaneous remission. Endocrine investigation for AIMA, i.e. stimulatory tests to elicit cortisol secretion by orthostasis, vasopressin, GnRH, TRH, metoclopramid, glucose load were negative for all but vasopressin which induced a cortisol increase of 1700%, yet at a very low level of cortisol concentration. Subsequently the patient was stimulated with Brevactid®, a human hCG preparation. After 10 days [hCG= 890 IU/ml (ULN at 12<sup>th</sup> week of pregnancy ~12000 IU/ml), discrete symptoms of hypercortisolism occurred. 24h urinary cortisol was clearly elevated and nonsuppressibility of cortisol by low or high dose dexamethason was demonstrated. Thus we diagnosed an hCG-induced Cushing's syndrome. 1 year later a second extra-uterine pregnancy was again accompanied by Cushing's syndrome, however due to the condition pregnancy was terminated 2 days after diagnosis with rapid normalization of 24h urinary cortisol concentration. 6 months later the patient underwent bilateral adrenalectomy due to her wish to again perceive.

This allowed for *in vitro* investigations on primary adrenal cell cultures 14 months after the first evidence of disease and 2 months after her second pregnancy. We were able to demonstrate LHRmRNA as well as vasopressin 1A and 2 receptor mRNA. Stimulation of cell cultures with rhCG and Brevactid® demonstrated increased secretion of 11-desoxycortisol, cortisol, corticosterone and androstendion. Immunohistochemically LH/hCGR could be shown to be expressed at a low level in both adrenals.

Thus we demonstrated *in vivo* and *in vitro* the important role of hCG and LHR expression as a pathophysiologic role for pregnancy-induced Cushing's syndrome.

Cooperation: **SWC Charité Berlin:** Martina Rochel, Ines Eichhorn, Brita Vorwerk. **Metabolic Laboratory:** Oliver Blankenstein, Charité, Berlin. **Pathology:** Wolfgang Saeger, UKE, Hamburg;; Cornelia Radtke, DRK, Berlin; Kathrin Hauptmann, Charité, Berlin; **Surgeon:** Thomas Steinmüller, DRK,

Berlin. **Gynecologist:** Katharina von Weizsäcker, Charité, Berlin. **Radiology:** Timm Denecke, Charité, Berlin. **In vitro Data:** Marcus Quinkler, Charité, Berlin; Bruno Allolio, Universität Würzburg; Matthias Kroiß, Universität Würzburg; Ipo Huhtaniemi, Imperial College of London, UK; Nafis Rahman, University of Turku, Finland; André Lacroix, University of Montreal, Canada.

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-НЕЗАВИСИМОЙ МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Проф. Урсула Плёкингер

Заболеваемость синдромом Иценко — Кушинга (СИК), обусловленным патологией надпочечников, оценивается равной 1 случаю на 1000000 населения в год. Около 10% случаев АКТГ-независимого СИК обусловлены экспрессией эктопических рецепторов (рецепторы к желудочному ингибирующему пептиду, катехоламинам, серотонину или вазопрессину [2, 3 типа]) или избыточной экспрессии / гиперактивности аутопических рецепторов, таких как ЛГ / ХГЧ, рецепторы к вазопрессину 1 типа, лептину и серотониновые 5 HT7-рецепторы. Внутриклеточная передача сигнала вследствие связывания рецепторов с G-протеином осуществляется посредством активации аденилатциклазы, которая активирует фосфокиназу-С. На этом этапе внутриклеточные пути передачи оказываются сходными с таковыми у АКТГ, вследствие чего стимулируется синтез глюкокортикоидов. Таким образом, секреция кортизола не является автономной, но в дополнение к обычной стимуляции посредством АКТГ секреция кортизола также оказывается зависимой от других рецепторов с другими лигандами. Клинически это приводит к АКТГ-независимому СИК и развитию диффузной или крупноузловой гиперплазии коры надпочечников.

Мы наблюдали случай СИК, вызванный беременностью, развившийся вследствие секреции кортизола, стимулируемой рецепторами к ЛГ/ХГЧ. Женщина в возрасте 21 года, забеременевшая впервые, обратилась за медицинской помощью по поводу клинических признаков СИК (инсулиннезависимый сахарный диабет, артериальная гипертензия, кандидоз полости рта, отеки, багровые стрии и тяжелые акне). АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм был доказан при обнаружении повышенной суточной экскреции кортизола в моче (в 5 раз выше верхней границы нормы) и отсутствия подавления секреции кортизола при проведении пробы с дексаметазоном (1 мг, 8 мг и 3x8мг). По результатам МРТ надпочечников было продемонстрировано увеличение размеров левого надпочечника. Пациентке была запланирована лапароскопическая частичная адреналэктомия, однако в это время произошли спонтанные преждевременные роды. Новорожденный мальчик скончался на 3 день жизни по причине сепсиса и легочного кровотечения. Уже через неделю после родов симптомы гиперкортицизма стали значительно менее выражены. Результаты пробы с дексаметазоном нормализовались через три месяца после разрешения беременности, указывая на полную спонтанную ремиссию. Эндокринное обследование по поводу АКТГ-независимого СИК включало тесты для стимуляции секреции кортизола: ортостатическая проба, пробы с вазопрессином, гонадолиберином, тиролиберином, метоклопрамид, пероральный глюкозотолерантный тест. Все проведенные пробы оказались отрицательными, кроме вазопрессина, который вызвал увеличение кортизола на 1700%. Затем пациенту был введен брелактид, препарат ХГЧ. Через 10 дней ХГЧ составил 890 МЕ/мл (верхняя граница нормы на 12-й неделе беременности ~12000 МЕ/мл), и у пациентки развились отдельные симптомы гиперкортицизма. Суточная экскреция кортизола с мочой был явно повышена и отсутствовало подавление уровня кортизола при проведении проб с дексаметазоном. Таким образом, мы диагностировали ХГЧ-индуцированный СИК.

1 год спустя у пациентки развилась вторая беременность, которая вновь сопровождалась СИК, однако из-за того, что беременность была внематочная, она была прервана через 2 дня после установления диагноза. Суточная экскреция кортизола быстро нормализовалась.

Через 6 месяцев у пациентки была проведена двусторонняя адреналэктомия. Это позволило провести исследование клеточных культур надпочечников *in vitro* через 14 месяцев после первых признаков заболевания и через 2 месяца после второй беременности. Мы смогли обнаружить мРНК рецепторов к ЛГ, а также мРНК рецепторов вазопрессина 1А- и 2-го типов. Стимуляция клеточных культур ХГЧ и брелактидом приводила к повышению секреции 11-дезоксикортизола,

кортизола, кортикостерона и андростендиона. Иммуногистохимически показано экспрессия на низком уровне рецепторов к ЛГ/ХГЧ в ткани обоих надпочечников.

Таким образом, мы продемонстрировали в условиях *in vivo* и *in vitro* важную роль экспрессии рецепторов к ХГЧ и ЛГ в патогенезе СИК, вызванного беременностью.

Сотрудничество: **SWC Шарите Берлин:** Martina Rochel, Ines Eichhorn, Brita Vorwerk. **Метаболическая Лаборатория:** Oliver Blankenstein, Шарите, Берлин. **Патология:** Wolfgang Saeger, UKE, Гамбург,; Kornelia Radtke, DRK, Берлин; Kathrin Hauptmann, Шарите, Берлин; **Хирург:** Thomas Steinmüller, DRK, Берлин. **Гинеколог:** Katharina von Weizsäcker, Шарите, Берлин. **Радиолог:** Timm Denecke, Шарите, Берлин. **Данные *in vitro*:** Marcus Quinkler, Шарите, Берлин; Bruno Allolio, Университет Вюрцбурга; Matthias Kroiß, Университет Вюрцбурга; Про Huhtaniemi, Высший колледж Лондона, Великобритания; Nafis Rahman, Университет Турку, Финляндия; André Lacroix, Монреальский университет, Канада .

## **ADDISON'S DISEASE: CURRENT CONCEPTS AND RESEARCH**

Prof. Klaus Badenhoop

Addison's disease is a rare disorder and mostly caused by an immune-mediated adrenal destruction similar to the organ specific loss of function in autoimmune hypothyroidism in Hashimoto's thyroiditis or type 1 diabetes . Adrenal insufficiency occurs thereby as isolated disease or is accompanied by other autoimmune disorders forming the autoimmune polyendocrine syndrome (mostly APS2). A major problem of Addison's disease is that the diagnosis is often late or may be missed when patients present with acute adrenal crisis. A delay in diagnosis may also impair later quality of life despite optimal steroid substitution. A timely diagnosis is mandatory and therefore adrenocortical function testing should be performed in all patients with suspected Addison's disease. Patients at risk are those with other autoimmune disorders, in particular women with primary ovarian failure, any with vitiligo or the relatives of patients with Addison's disease, although the absolute risk is small. Antibodies against the 21-hydroxylase are found in up to 85 % of newly diagnosed patients and can be detected prior to manifestation. Such antibody positive individuals must be carefully monitored and –as soon as they become adrenal insufficient- supplemented with hydrocortisone and mineralocorticoids without delay. Although the corticosteroid supplementation pharmacodynamics is a poor mirror of the normal cortisol profile most patients manage their chronic disease in a well adapted manner. There is a subgroup of patients with inadequate results of substitution, a tendency to fall into adrenal crisis and poor quality of life. New modifications of hydrocortisone release may offer an improvement but patients need to be investigated for undetected comorbidities. Vitamin D deficiency is frequently found in patients with Addison's disease and should be corrected.

Acknowledgement: The studies were supported by a grant of the European Union FP7 project Euradrenal (grant no. 201167).

## **БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проф. Клаус Баденхооп

Болезнь Аддисона — это редкое заболевание, вызываемое основным разрушением ткани надпочечников при участии иммунной системы, схожее по патогенезу с такими заболеваниями как аутоиммунный тиреоидит Хашимото или сахарный диабет 1 типа. Недостаточность коры надпочечников может возникать либо как изолированное заболевание, либо сопровождается другими аутоиммунными нарушениями с формированием аутоиммунного полиэндокринного синдрома (в основном 2-го типа). Одна из основных проблем болезни Аддисона заключается в том, что диагноз часто не устанавливается вовремя и даже может быть пропущен при развитии острой недостаточности коры надпочечников. Задержка в постановке диагноза также может снизить впоследствии качество жизни пациента, несмотря на оптимальную заместительную терапию стероидами. Своевременная диагностика является обязательной и, следовательно, исследование функции коры надпочечников должно проводиться у всех пациентов с подозрением на болезнь

Аддисона. Имеется риск развития заболевания у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности женщин с первичной недостаточностью яичников, с витилиго, а также у родственников пациентов с болезнью Аддисона, хотя абсолютный риск невелик. Антитела против 21-гидроксилазы обнаруживаются у 85% впервые диагностированных пациентов и могут быть обнаружены до манифестации заболевания. Люди с такими антителами в крови должны быть тщательно обследованы, и, как только у них развивается недостаточность коры надпочечников, должны быть сразу назначены гидрокортизон и минералокортикоиды. Несмотря на то, что фармакодинамика препаратов кортикостероидов плохо отражает нормальный ритм секреции кортизола, большинство пациентов хорошо адаптируют терапию к своим хроническим заболеваниям. Существует подгруппа пациентов с неадекватными результатами замены, склонностью к острой недостаточности коры надпочечников и низким уровнем качества жизни. Модификация высвобождения гидрокортизона может улучшить результаты лечения, однако пациенты должны быть тщательно обследованы для выявления незамеченных сопутствующих заболеваний. Дефицит витамина Д часто встречается у пациентов с болезнью Аддисона и должна быть скорректирована.

Благодарность: исследования были поддержаны грантом Европейского Союза FP7 проекта Euradrenal (грант № 201167.).

## **СОЧЕТАНИЕ КЛАССИЧЕСКИХ ТЕСТОВ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Великанова Л.И.

**Цель.** Определить информативность сочетания классических тестов и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кортикостероидов в лабораторной диагностике синдрома Иценко — Кушинга и первичного гиперальдостеронизма (ПГА).

**Материалы и методы.** Обследовано 298 больных с образованиями коры надпочечников (ОКН) и 30 здоровых лиц. Определяли в крови уровни кортизола (К) и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в 9 час и 21 час, свободный кортизол (FF) в слюне методом хемилюминесцентного анализа. Содержание альдостерона (АЛД) и активность ренина плазмы (АРП) определяли методом радиоиммунологического анализа. Методом ВЭЖХ определяли в крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортизола (S), 11-дегидрокортикостерона (A), 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ) и 11-дезоксикортикостерона (DOC), экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF), свободного кортизона (UFE), 6 $\beta$ -гидроксикортизола (6 $\beta$ -ОНF) и 18-ОНВ. Проводили пробы с 2 и 8 мг дексаметазона, с физиологическим раствором (ФР) и ортостатическую пробу (ОП).

**Результаты.** У 127 больных с ОКН гормональная активность не была установлена. Уровни в крови К в 9 час и в 21 час, АЛД, коэффициент ритма секреции К не отличались от здоровых, уровень К при проведении пробы с дексаметазоном был меньше 50 нмоль/л. Свободный кортизол в слюне составил  $2,2 \pm 1,0$  нмоль/л,  $p > 0,05$ .

СИК был диагностирован с помощью классических тестов у 15 пациентов с ОКН на основании увеличения в крови уровней кортизола в 9 час и в 21 час, коэффициента ритма секреции кортизола и его уровня при проведении пробы с дексаметазоном (больше 188 нмоль/л). Однако только у 75% больных с СИК установлено повышение в слюне FF ( $36,1 \pm 9,1$  нмоль/л) в сравнении с пациентами с ГНО. По данным ВЭЖХ у больных СИК отмечено увеличение экскреции с мочой UFF ( $390,7 \pm 136,5$  мкг/с) и UFE ( $215,8 \pm 33,5$  мкг/с). Установлены следующие изменения метаболизма кортикостероидов: увеличение индексов F/E ( $8,2 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ ), B/A ( $10,9 \pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ), UFF/UFE ( $2,2 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ), снижение индекса 6 $\beta$ -ОНF/UFF ( $0,54 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ), которые являются дополнительными критериями органического гиперкортизолизма. При проведении пробы с дексаметазоном экскреция с мочой UFF и UFE была больше верхних референсных значений. У 36 больных при проведении пробы с дексаметазоном уровень в крови К был больше чем 50 нмоль/л ( $66,3 \pm 8,1$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ), экскреция с мочой UFF ( $68,2 \pm 18,1$  мкг/с), UFE ( $61,1 \pm 15,1$  мкг/с) и 6 $\beta$ -ОНF были больше нижних референсных значений. Ритм секреции К у данных больных был

сохранен (Кв/Ку —  $54,8 \pm 10,9\%$ ), FF в слюне ( $8,1 \pm 2,4$  нмоль/л) был увеличен. По данным ВЭЖХ характер метаболизма кортизола и кортикостерона соответствовали изменениям метаболизма кортикостероидов, отмеченных у больных с явной формой СИК. Полученные результаты позволили диагностировать у данных больных субклиническую форму СИК.

У 22 больных с ОКН была диагностирована альдостерон продуцирующая аденома (АПА) на основании увеличения АД ( $425,9 \pm 115,4$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) и снижения АРП ( $0,5 \pm 0,2$  нг/мл/час,  $p < 0,01$ ). При проведении ортостатической пробы отмечено снижение АД на  $33,1 \pm 4,3\%$  ( $285,3 \pm 117,1$  пг/мл), в результате проведения пробы с ФР уровень АД составил  $169,7 \pm 35,2$  пг/мл ( $> 100$  пг/мл). По данным ВЭЖХ у больных с АПА отмечено повышение в крови уровней В ( $8,2 \pm 1,5$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), ДОС ( $6,4 \pm 1,6$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), 18-ОНВ ( $2,5 \pm 0,3$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), экскреции с мочой  $6\beta$ -ОНФ и 18-ОНВ. Отмечено снижение менее чем на 50% уровней в крови В ( $4,5 \pm 1,0$  нг/мл), ДОС ( $3,4 \pm 1,3$  нг/мл) и экскреции с мочой 18-ОНВ ( $21,8 \pm 5,7$  мкг/с) при проведении пробы с дексаметазоном. Увеличение индексов В/А и UFF/УFE свидетельствовало о дефекте 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа. У 16 больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА) после нагрузки с ФР уровень АД был снижен до  $44,8 \pm 12,9$  пг/мл (меньше  $74,5$  пг/мл). По данным ВЭЖХ отмечено увеличение в крови 11-дегидрокортикостерона ( $15,3 \pm 8,4$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), 11-дезоксикортизола, уровень в крови 18-ОНВ был меньше  $1,0$  нг/мл. Повышение экскреции УFE ( $115,8 \pm 24,2$  мкг/с,  $p < 0,05$ ) и снижение индексов В/А ( $0,39 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ) и UFF/УFE ( $0,25 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) указывают на нарушения метаболизма кортикостерона и кортизола, связанные с дефектом 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа и являются дополнительными критериями ИГА.

#### **Выводы.**

1. Сочетание классических тестов и метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при проведении функциональных проб позволило улучшить диагностику субклинической формы синдрома Иценко – Кушинга, идиопатического гиперальдостеронизма и альдостеромы у больных с образованиями коры надпочечников.
2. Нарушение ритма секреции кортизола, увеличение свободного кортизола в слюне в сочетании с экскрецией с мочой свободного кортизола и свободного кортизона больше нижних референтных значений при проведении пробы с дексаметазоном являются информативными критериями синдрома Иценко – Кушинга.
3. Увеличение индексов кортизол/кортизон, кортикостерон/11-дегидрокортикостерон, свободный кортизол/свободный кортизон и снижение индекса  $6\beta$ -гидроксикортизол/свободный кортизол являются дополнительными критериями лабораторной диагностики органического гиперкортизолизма.
4. Увеличение уровня в крови альдостерона, снижение активности ренина плазмы, уменьшение уровня альдостерона менее чем на 50% (больше  $100$  пг/мл) при нагрузке с физиологическим раствором в сочетании с увеличением в крови уровней кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона и 18-гидроксикортикостерона (больше  $2,0$  нг/мл) являются информативными критериями альдостерон продуцирующей аденомы.
5. У больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом установлено увеличение в крови уровня альдостерона и снижение его уровня больше чем на 50% при проведении пробы с физиологическим раствором. Уменьшение индексов кортикостерон/11-дегидрокортикостерон и свободный кортизол/свободный кортизон свидетельствуют о дефекте 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа.

### **COMBINING CLASSICAL TESTS AND HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY OF CORTICOSTEROIDS IN THE LABORATORY DIAGNOSIS OF ADRENAL DISEASES**

Velikanova L.I.

**Purpose.** To define the diagnostic value of combination of classical tests and high-performance liquid chromatography (HPLC) of corticosteroids in the laboratory diagnosis of Cushing's syndrome (CS) and primary hyperaldosteronism (PHA).

**Materials and methods.** The study involved 298 patients with adrenal cortical tumors (ACT) and 30 healthy individuals. We determined blood levels of cortisol, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) at 9 o'clock and 21 o'clock, free cortisol (FF) in the saliva by a chemiluminescent assay. Levels of aldosterone (ALD) and plasma renin activity (PRA) were determined by radioimmunoassay. With the help of HPLC blood levels of cortisol (F), cortisone (E), corticosterone (B), 11-deoxycortisol (S), 11-dehydrocorticosterone (A), 18-hydroxycorticosterone (18-OHB) and 11-deoxycorticosterone (DOC), urinary excretion of free cortisol (UFF), free cortisone (UFE), 6 $\beta$ -hydroxycortisol (6 $\beta$ -OHF) and 18-OHB were determined. Tests with 8 and 2 mg of dexamethasone with saline (DF) and orthostatic test (ETA) were carried out.

**Results.** In 127 patients the hormonal activity of ACT has not been established. Cortisol blood levels at 9:00 and 21:00, ALD didn't differ from healthy. Cortisol level during the test with dexamethasone was less than 50 nmol/l. Free cortisol in saliva was  $2,2 \pm 1,0$  nmol/l,  $p < 0.05$ .

CS was diagnosed with the help of classic tests in 15 patients with ACT based on increase in blood levels of cortisol at 9:00 and 21:00, coefficient of rhythm of cortisol secretion and its level during the test with dexamethasone (greater than 188 nmol/l). However, only 75% of patients with CS increase in saliva FF ( $36,1 \pm 9,1$  nmol/l) compared to patients with hormonally inactive tumors was established. According to HPLC the patients with CS had an increase in excretion of UFF ( $390,7 \pm 136,5$  mcg/day) and UFE ( $215,8 \pm 33,5$  mcg/day). Changes in metabolism of the following steroids were noted: increased indices F/E ( $8,2 \pm 1,7$ ,  $p < 0.01$ ), B/A ( $10,9 \pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ), UFF/UFE ( $2,2 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ), decrease in the index 6 $\beta$ -OHF/UFF ( $0,54 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ), which are additional criteria of organic hypercortisolism. When carrying out the test with dexamethasone urinary excretion of UFF and UFE was more than upper reference range. In 36 patients during the test with dexamethasone the blood cortisol level was more than 50 nmol/l ( $66,3 \pm 8,1$  nmol/l,  $p < 0.05$ ), urinary excretion of UFF ( $68,2 \pm 18,1$  mcg/day), UFE ( $61,1 \pm 15,1$  mcg/day) and 6 $\beta$ -OHF were higher than lower reference range. Cortisol secretion rhythm in these patients was saved (ratio evening/morning cortisol was  $54,8 \pm 10,9\%$ ), FF in saliva ( $8,1 \pm 2,4$  nmol/l) was increased. By HPLC data the character of cortisol and corticosterone metabolic changes were consistent with data obtained from patients with overt form of CS. The results obtained allowed to diagnose in these patients subclinical CS.

In 22 patients with ACT aldosterone producing adenoma (APA) was diagnosed based on increase ALD ( $425,9 \pm 115,4$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) and reduced PRA ( $0,5 \pm 0,2$  ng/ml/h,  $p < 0,01$ ). During the ortostatic test ALD decreased to  $33,1 \pm 4,3\%$  ( $285,3 \pm 117,1$  pg/ml). As a result of test with 0,9% NaCl infusion ALD level became  $169,7 \pm 35,2$  pg/ml ( $> 100$  pg/ml). According to HPLC patients with APA had increase in blood levels of B ( $8,2 \pm 1,5$  ng/ml  $p < 0,01$ ), DOC ( $6,4 \pm 1,6$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), 18-OHB ( $2,5 \pm 0,3$  ng/ml,  $p < 0,01$ ), urinary excretion of 6 $\beta$ -OHF and 18-OHB. Decrease of less than 50% in blood levels of B ( $4,5 \pm 1,0$  ng/ml), DOC ( $3,4 \pm 1,3$  ng/ml) and urinary excretion of 18-OHB ( $21,8 \pm 5,7$  mcg/day) was observed after carrying out the test with dexamethasone. The increase in the indices of B/A and UFF/UFE evidenced of a defect of 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase type 2.

In 16 patients with idiopathic hyperaldosteronism (IHA) after loading with the saline solution ALD level was reduced to  $44,8 \pm 12,9$  pg/ml (less than  $74,5$  pg/ml). According to HPLC there was an increase in blood 11-dehydrocorticosterone ( $15,3 \pm 8,4$  ng/ml,  $p < 0,05$ ), 11-deoxycortisol, blood levels of 18-OHB were less than  $1,0$  ng/ml. Increased excretion of UFE ( $115,8 \pm 24,2$  mcg/day,  $p < 0,05$ ) and low indices B/A ( $0,39 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ) and UFF/UFE ( $0,25 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) indicate the defects of cortisol and corticosterone metabolism due to defects in 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 and are the additional criteria of idiopathic hyperaldosteronism.

### **Conclusions.**

1. Combining classical test with high performance liquid chromatography and functional tests has improved diagnostics of subclinical Cushing's syndrome, idiopathic hyperaldosteronism and aldosterone-secreting tumors in patients with adrenal tumors.
2. Deviations of cortisol secretion rhythm, the increase of free cortisol in saliva combined with the urinary excretion of free cortisol and cortisone more than lower reference values after the test with dexamethasone are diagnostic criteria of CS.
3. The increase in the indices cortisol/cortisone, corticosterone/11-dehydrocorticosterone, free cortisol/cortisone and decrease in the index 6 $\beta$ -hydroxycortisol/free cortisol are additional criteria for laboratory diagnosis of organic hypercortisolism.

4. Increased blood levels of aldosterone, reduction of plasma renin activity, aldosterone levels decrease by less than 50% (greater than 100 pg / ml) after the load with saline in combination with increased blood levels of corticosterone, deoxycorticosterone, 11- and 18-hydroxycorticosterone (over 2,0 ng/ml) are informative criteria for aldosterone-producing adenoma.

5. Patients with idiopathic hyperaldosteronism have increase in blood levels of aldosterone and its reduction rate of more than 50% when carrying out tests with saline. Reducing index corticosterone/11-dehydrocorticosterone and free cortisol/cortisone indicate a defect 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase type 1.

**ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ:  
СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**  
Шафигуллина З.Р., Протащик Д.В., Ворохобина Н.В

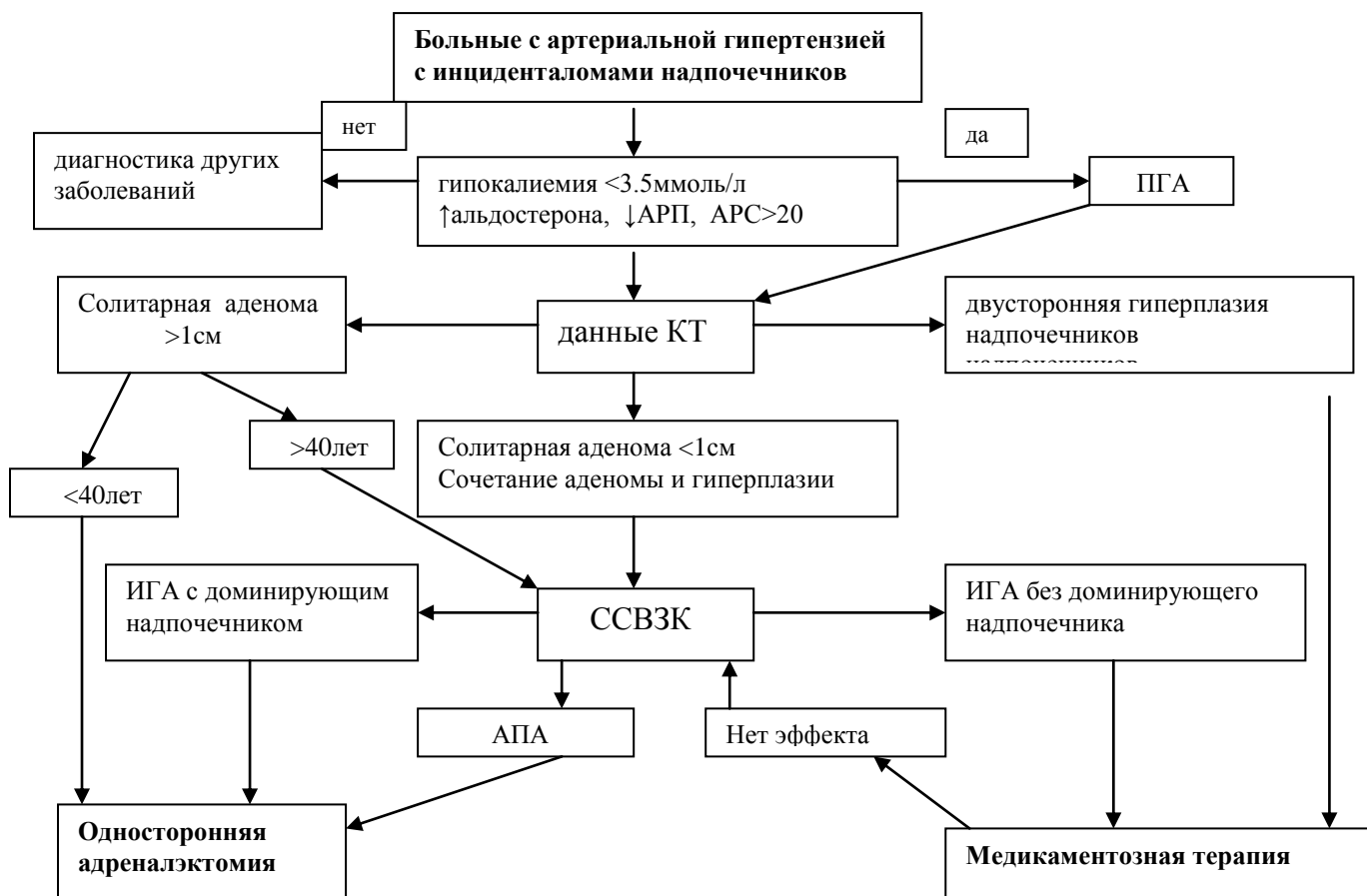
Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) в настоящее время признан самой частой формой вторичной артериальной гипертензии (АГ) с частотой встречаемости около 10% среди пациентов с АГ. Среди больных с инциденталомиями надпочечников, по данным разных авторов, встречаемость ПГА варьирует от 1,6 до 18% и проблема его диагностики и лечения приобретает важное социальное значение. При классической форме заболевания имеется повышение концентрации альдостерона в крови, снижение активности ренина плазмы и гипокалиемия. Но в последние годы изучение этой проблемы привело к выделению нетипичных вариантов ПГА, при которых отсутствуют характерная клиническая картина и лабораторные показатели. В большинстве наблюдений ПГА скрывается под маской «гипертонической болезни». Также нередко при наличии клинической симптоматики ПГА не удается выявить гипокалиемию и высокий уровень альдостерона плазмы. Идет постоянный поиск и совершенствование методов диагностики, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющим своевременно поставить диагноз и назначить эффективное лечение. Проблемы возникают с момента планирования проведения диагностических тестов, так как гайдлайн рекомендует отмену многих гипотензивных препаратов, что может осложнить состояние пациента. Альдостерон-рениновое соотношение (АРС) является скрининговым тестом и при его повышении > 20 необходимо проведение подтверждающих тестов. Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике ПГА, разработанным в 2008 году экспертами Европейского и Международного эндокринологического общества, предлагается использовать один из четырех подтверждающих тестов: с натриевой нагрузкой, с изотоническим раствором натрия хлорида, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом. В нашей клинике, используется тест с внутривенным введением физиологического раствора и у пациентов с ПГА постинфузионная концентрация альдостерона более 10нг/дл (278пмоль/л) является диагностически значимой. В России также широко используется проба с постуральной нагрузкой («маршевая проба»), которая в настоящее время имеет лишь вспомогательное значение и наиболее информативна у пациентов с АПА. После определения АРС и проведения подтверждающих тестов третьим этапом является дифференциальная диагностика различных форм ПГА, также представляющая определенную сложность. К сожалению, КТ или МРТ надпочечников не всегда позволяют выявить патологию в надпочечниках ввиду небольших размеров узловых образований или минимальных структурных изменений. По мнению большинства авторов, основная роль в дифференциальной диагностике между идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА) и альдостерон-продуцирующей аденомой (АПА) играет сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК) из надпочечниковых вен, названный «золотым стандартом». Однако, отсутствие единого протокола и неоднозначная интерпретация его результатов затрудняют выбор тактики ведения больных с ПГА. В нашей стране, ССВЗК внедрен достаточно недавно и имеются определенные проблемы с его проведением и, прежде всего, связанные с отсутствием опытных специалистов для успешного осуществления этой технически сложной процедуры.

В случае выявления и верификации АПА рекомендуется проведение односторонней лапароскопической адреналэктомии. Методом выбора при идиопатической двусторонней



гиперплазии надпочечников является медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидов (спиронолактон, эплеренон).

Вариант алгоритма при первичном альдостеронизме.

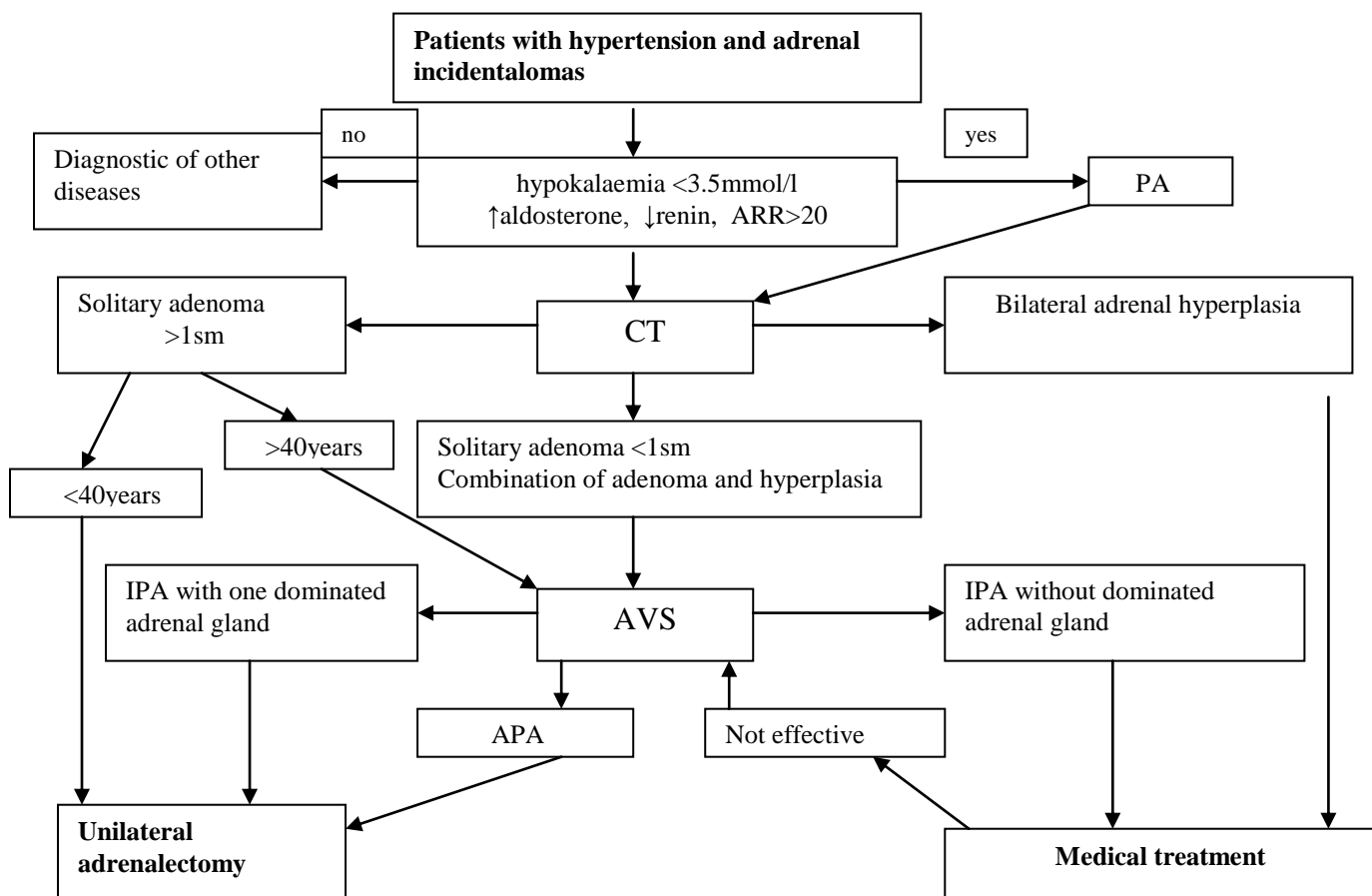


## PRIMARY ALDOSTERONISM: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Shafigullina Z.R., Protashchik D.V., Vorokhobina N.V.

Primary aldosteronism (PA) is supposed to be the most common cause of secondary hypertension. Currently PA is considered to be present in about 10% of all hypertensive patients. According to different authors, the prevalence of PA in patients with adrenal incidentalomas varies from 1,6 to 18%. Thus a problem of diagnostic and treatment of the patients with PA gets as an important social value. It has recently been recognized that not all of the patients with PA have classical symptoms including hypertension and hypokalaemia, furthermore some of them even don't have elevated aldosterone level or suppressed renin activity. Thereby recent years' studies showed "nonclassical" types of PA without typical clinical symptoms and biochemical tests. Most frequently PA has a "mask" of essential hypertension. Sometimes we can't find a hypokalaemia or an elevated plasma aldosterone level even though there are clinical symptoms of PA. Therefore methods of diagnostic of PA are constantly progressed and developed to find the most sensitive and specific one. A correct diagnosis is highly important as PA is a potentially curable disease. It is conclusive to a specific treatment such as adrenalectomy or mineralocorticoid antagonist therapy. Problems with the diagnostics start at the very beginning, from the planning of diagnostic test, because the 2008 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for PA recommends taking the patients off their usual antihypertensive medication though it is associated with a risk of further complications. The aldosterone/renin ratio (ARR) is currently the most recommended screening test for PA and an elevation of it >20 needs to continue examination by confirmatory tests. The Guidelines

recommend to use one of four confirmatory tests: oral sodium loading test, saline infusion test, fludrocortisone suppression test or captopril challenge test. In our clinic we use a saline infusion test and post-infusion plasma aldosterone level  $>10$  ng/dL (278 pmol/l is a sign of PA. In Russia orthostatic test (“marsh test”) is also widespread but it is used only as additional criteria as this test is informative only in patients with aldosterone-producing adenoma (APA). The third step in diagnostic after measurement of ARR and providing a confirmatory test is a differential diagnosis of the subtype of PA. And there are more difficulties. Unfortunately, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) both have a relatively low sensitivity and specificity for detecting small nodules and minimal structure changes. According to the majority of authors, establishing subtype diagnosis should be based on adrenal vein sampling (AVS) in all patients with confirmed PA, who are able and willing to undergo surgery. AVS is widely considered to be the *gold standard* for subtype differentiation. Even so, currently AVS is not universal because of the lack of a standardized protocol of the interventional procedure and an interpretation of the results. In our country AVS is implemented not long ago so we have some problems with providing it, first of all, such as paucity of experienced specialists for this technically difficult procedure. All patients with confirmed unilateral PA are recommended to undergo an unilateral laparoscopic adrenalectomy while patients with idiopathic bilateral adrenal hyperplasia should be treated by mineralocorticoid receptor antagonists (spironolactone, eplerenone).



# ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА – ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА

Проф. Гаспарян Э.Г. , Осташко Г.О.

**Целью** настоящего исследования было изучение особенностей диагностики, развития, клинического течения и лечения СД у жителей блокадного Ленинграда (ЖБЛ) для оптимизации терапии и оказания адекватной медицинской помощи.

**Результаты.** Нами были проанализированы результаты лечения 345 больных СД в возрасте 60–90 лет (53 мужчин и 292 женщин), поступивших в эндокринологическое отделение городской больницы №46 в 2001-2011 гг.

У всех больных проводились клинические, биохимические и инструментальные исследования для определения состояния компенсации сахарного диабета, тиреоидного статуса, функции различных органов, а также для исключения диабетических осложнений. Эффективность терапии оценивали по динамике уровня HbA1c и средней гликемии в течение суток. Безопасность лечения определяли по частоте развития гипогликемических состояний.

Согласно полученным нами данным:

- Большинство больных ЖБЛ (98%) имели СД 2 типа при наличии избытка массы тела и ожирения у 83% лиц.
- У больных СД ЖБЛ чаще наблюдалось ожирение 1 и II степени.
- 43,5% больных СД ЖБЛ находились на инсулинотерапии.
- У 32% больных СД в прошлом были инфаркт миокарда и/или нарушения мозгового кровообращения.
- У 32% больных ЖБЛ СД сочетался с различными заболеваниями щитовидной железы, наиболее часто с АИТ и гипотиреозом.
- У больных СД пожилого возраста, ЖБЛ и не ЖБЛ, имелась высокая частота диабетических осложнений (80-96%).
- У 22% пожилых больных СД на ПСП и инсулинотерапии была выявлена хроническая передозировка при отсутствии первых проявлений гипогликемии у 43% больных, в связи с чем была проведена коррекция терапии:
  - доза ПСП снижена в среднем на 44% у 33 больных
  - потребность в инсулине - в среднем на 21% у 43 больных
    - не было изменений в терапии у 47% больных
    - 28 больным ПСП были отменены
    - повышение дозы ПСП и инсулина было проведено лишь у 23% лиц.

Перед выпиской больных из стационара в результате адекватных лечебных мероприятий СД был компенсирован у 109 и субкомпенсирован у 236 больных.

Нами была проведена оценка эффективности и безопасности применения инсулина лантус у 212 больных СД пожилого и старческого возраста. До госпитализации из 189 больных СД 2 типа 94 лиц получали различные ПСП, 95 находились на различных препаратах инсулина 2-5 раз в день. Основанием для перевода больных на лантус были: декомпенсация сахарного диабета, противопоказания к ПСП, частые эпизоды гипогликемии на инсулинотерапии, необходимость перевода на одну инъекцию инсулина (социальные показания и состояние здоровья).

При поступлении в стационар у всех 212 больных СД был декомпенсирован (HbA1c  $10.1 \pm 1.6\%$ ). Все больные были переведены на лантус в режиме однократной инъекции или в сочетании с инсулином короткого или ультракороткого действия 1-2 раза днем или с ПСП. В период наблюдения у всех больных была достигнута стабильная субкомпенсация СД, значительное улучшение общего самочувствия, устранение эпизодов гипогликемии.

При повторной госпитализации через 3-6 месяцев после перевода на лантус HbA1c снизился до  $6.3 \pm 0.7\%$  ( $P < 0.01$ ). Нами было установлено незначительное нарастание потребности в инсулине (8-12 ЕД) и прибавка массы тела в среднем на 1.5 кг. Мы пришли к выводу, что инсулин лантус является оптимальным препаратом и может быть рекомендован для лечения больных СД пожилого

и старческого возраста, так как обеспечивает хороший и удовлетворительный стабильный контроль гликемии без эпизодов гипогликемии, удобен для применения и обеспечивает высокое качество жизни больных.

## FEATURES OF DIABETES IN ELDERLY PATIENTS — RESIDENTS OF BESIEGED Leningrad

prof. Gasparyan E.G., Ostashko G.O.

**The aim** of this study was to investigate the characteristics of diagnosis, development, clinical course and treatment of diabetes among residents of besieged Leningrad (RBL) to optimize therapy and the provision of adequate medical care.

**Results:** We analyzed the results of treatment of 345 patients with diabetes at the age of 60–90 years (53 men and 292 women) admitted to the endocrinology department of the city hospital number 46 in 2001 to 2011.

All patients were clinical, biochemical and instrumentally tested to determine the condition of compensation of diabetes, thyroid status, the function of various organs, and to prevent diabetic complications. If necessary, patients were examined by various specialists. The effectiveness of treatment was evaluated by the dynamics of the level of HbA1c and mean glucose levels throughout the day. Safety was determined by the incidence of hypoglycaemia.

According to our data:

- Most RBL (98%) had type 2 diabetes in the presence of overweight and obesity in 83% of individuals.
- In RBL with DM obesity of first and second degrees was more common
- 43,5% of diabetic RBL were on insulin therapy
- 32% of RBL with diabetes in the past had myocardial infarction and / or cerebrovascular accident
- In 32% of RBL diabetes was combined with various thyroid diseases, most often with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism
- In RBL with DM, there was a high incidence of diabetic complications (80–96%)
- 22% of older patients with diabetes and insulin treatment on the oral antidiabetic drugs (OAD) revealed chronic overdose in the absence of the first manifestations of hypoglycemia in 43% of patients, in accordance with what has been the correction of therapy:
  - dose of OAD reduced on average by 44% in 33 patients
  - The need for insulin — by 21% in 43 patients
  - No changes were made in the treatment of patients in 47%
  - 28 patients with OAD were abolished
  - Increasing the dose of insulin and the OAD was carried out in only 23% individuals.

As a result of adequate therapeutic measures DM was compensated at 109 and subcompensated in 236 patients prior to discharge patients from the hospital.

We assessed the efficacy and safety of Lantus in 212 patients with diabetes and senile age. Prior to hospitalization of 189 patients with type 2 diabetes 94 individuals received various OAD, 95 were in various preparations of insulin 2–5 times a day. Patients were transferred on Lantus when there were decompensation of diabetes, contraindications to the OAD, frequent episodes of hypoglycemia on insulin therapy, the need to transfer to a single injection of insulin (social indicators and health status).

At admission in all 212 patients with diabetes were decompensated (HbA1c  $10,1 \pm 1,6\%$ ). All patients were switched to Lantus in the single injection or in combination with insulin or short-acting 1–2 times during the day or with the OAD. During follow-up, all patients achieved stable diabetes, a significant improvement of overall health, the elimination of episodes of hypoglycemia.

When re-hospitalization within 3-6 months after transfer to Lantus HbA1c decreased to  $6,3 \pm 0,7\%$  ( $P < 0,01$ ). We found a slight increase in insulin (8–12 units), and weight gain on average 1,5 kg. We conclude that insulin Lantus is the optimal drug and can be recommended for the treatment of patients with diabetes in elderly, as it provides a good and satisfactory stable glycaemic control without hypoglycemia, easy to use and provides a high quality of life.

## ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Проф. Елена Борисовна Башнина

Последние два десятилетия в практической диабетологии отмечены увеличением частоты развития сахарного диабета (СД) у детей в первые годы жизни. Наибольший прирост заболеваемости в возрасте 1–4 лет отмечают исследователи ряда европейских стран. Динамика показателя заболеваемости СД 1 типа в Санкт-Петербурге свидетельствует о нарастании числа больных детей в раннем детском возрасте. Так, в 2010–2012 гг. среди вновь заболевших пациентов почти 1/3 составляют дети до 4-х лет.

Клинические и гормонально-метаболические особенности СД в раннем детском возрасте обусловлены рядом факторов. Отмечено, что показатели аутоиммунной деструкции выражены в меньшей степени, чем у детей старшего возраста.

При манифестации СД в возрасте до 5 лет антитела GADA выявляются у 47,1% детей против 82,5% у пациентов старше 5 лет; антитела IA-A2 у 31,6% против 86,2%. У 36% детей младше 5 лет антитела не выявляются. Возможно, в патогенезе СД у детей в возрасте до 5 лет имеют значение неиммунные механизмы развития заболевания или аутоиммунные механизмы имеют особенности.

«Медовый период» сахарного диабета может длиться до 2 лет. Инсулинотерапия сопровождается высокой степенью риска развития гипогликемии и кетоацидоза, высокой чувствительностью к препаратам инсулина. Именно этим определяются принятые в России критерии компенсации СД и более высокие целевые значения HbA1c у детей дошкольного возраста.

Проблемы лечения СД в раннем возрасте связаны не только с особенностями течения заболевания. Отсутствовали результаты доказательной медицины: до 2010 г. не проводилось клинических исследований эффективности и безопасности препаратов инсулина у детей в возрасте до 6 лет. Рекомендации по применению различных видов инсулина и режимов их использования были основаны на опыте практической работы. Терапевтическая тактика (схемы, режимы) у детей раннего возраста осуществлялась по принципам лечения детей старше 4-х лет.

В одном из первых многоцентровых международных клинических исследований «Сравнение инсулинов детемир и НПХ (в сочетании с инсулином аспарт) у детей и подростков 2–16 лет с СД 1 типа» исследовательский центр в Санкт-Петербурге с участием кафедры эндокринологии включил 19 пациентов с 2-х летнего возраста. Возможности аналога инсулина детемир по снижению риска развития гипогликемических состояний, в особенности ночных, позволили рекомендовать его для лечения детей с раннего возраста.

Важной проблемой для маленьких пациентов является проведение самой инъекции инсулина. При этом, наряду с психологическими аспектами проблемы, имеет значение техническая правильность проведения процедуры.

Новые возможности ультракоротких аналогов инсулина в достижении компенсации заболевания у детей появились с внедрением в практику систем непрерывного подкожного введения инсулина.

Выбор способа введения инсулина в управлении сахарным диабетом в настоящее время является неотъемлемой частью лечебного алгоритма. Система непрерывного подкожного введения инсулина является альтернативой терапии с использованием режима многократных инъекций (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium). Преимущества инсулиновых помп позволяют их все чаще использовать в детской практике. Вместе с тем, успех любого нового вида терапии определяется адекватно выбранными показаниями к данному способу лечения, а также приверженностью и мотивацией пациентов и их родителей.

В настоящее время в Санкт-Петербурге из 1036 детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 1–17 лет инсулин с помощью помпы получают 27,6%. Среди пациентов 1–6 лет 48% используют помпу.

Показания к назначению ультракороткого инсулина с введением его с помощью «помпы» основаны в первую очередь на необходимости компенсировать нарушения углеводного обмена с достижением целевых показателей HbA1c. Феномен «утренней зари» по данным Kapellen T.M. с

соавт., полученным на основании анализа историй болезни 1567 детей и подростков с СД 1 типа, являлся основным показанием для перевода на терапию с использованием инсулиновой помпы. В связи с этим лабильное течение заболевания с частыми гипогликемиями, феномен «утренней зари» — основные клинические показания к переводу на «помпу». Они предполагают наличие диабетического анамнеза и не могут быть использованы при впервые выявленном СД. Лечение же детей и подростков многократными инъекциями инсулина с применением инсулиновых аналогов после манифестации в режиме «базис — болюс» в сочетании со строгим метаболическим контролем позволяют достичь компенсации заболевания и поддерживать ее достаточно стабильно. Поэтому такие показания, как лабильное или тяжелое течение заболевания в популяции больных Санкт-Петербурга были более редкими, чем показания, связанные с улучшением качества жизни и удовлетворенностью лечением.

Основное число пациентов с инсулиновыми помпами в Санкт-Петербурге — это дети в возрасте до 6 лет. В рамках медико-социальной городской программы «Сахарный диабет и профилактика его осложнений» 55 детей в возрасте 1–6 лет были обеспечены инсулиновыми помпами. Показанием к переводу с режимов введения инсулина с помощью шприц-ручки на помпу были неудовлетворительные показатели компенсации заболевания при условии строгого метаболического контроля. Использование помпы «Акку-Чек Комбо» позволило быстрее достичь целевых показателей HbA1c в группе детей дошкольного возраста. В отличие от других инсулиновых помп, калькулятор болюса в этой помпе учитывает два «вида» инсулина: инсулин для усвоения пищи и инсулин для снижения возможно повышенного уровня глюкозы перед едой до середины целевого диапазона. Всё это обеспечивает более строгий контроль гликемии. В «Акку-Чек Комбо» практически все функции помпы могут быть изменены с пульта управления — глюкометра.

Динамика уровня HbA1c убедительно показала клиническую эффективность непрерывного подкожного введения инсулиновых аналогов ультракороткого действия в группе детей дошкольного возраста. Так, через 3 месяца после перевода на помпу HbA1c снизился в среднем на  $0,5 \pm 0,07\%$ . Однако, в последующем показатель оставался стабильным в течение 6 месяцев, а через 1 год наблюдения уровень HbA1c оказался различным у разных пациентов. Так, у 20% детей была отмечена высокая вариабельность гликемии, отмечались асимптоматические гипогликемии, а средний уровень HbA1c превышал 7,6%. Двое из этих пациентов были госпитализированы в связи с кетонурией.

Анализ причин таких изменений показал, что все эти пациенты при первом подключении помпы имели длительность заболевания менее 6 месяцев. При этом можно выделить следующие аспекты неудач помповой инсулинотерапии:

1. Низкая потребность в инсулине в связи с «медовым» периодом сахарного диабета. В случае потребности 1–2 ед. инсулина в сутки приходилось останавливать базальную подачу препарата в ночные часы. При этом преципитация инсулина в канюле приводила к необходимости смены катетера. В ряде случаев смена осуществлялась 1 раз в сутки (вместо предполагаемого 1 раза в 3 дня).

2. Развитие кетоацидоза (у 2-х пациентов потребовалась госпитализация), вероятно, было обусловлено техническими проблемами — окклюзией катетера. При этом родители не имели практики введения инсулина с помощью шприц-ручки.

3. Обучение в «Школе диабета» родителей пациентов общим принципам управления заболеванием было недостаточным. В первый год болезни, в особенности в случае развития «медового периода», такие ограничения не позволяли приобрести навыки титрации дозы инсулина.

4. Возможным фактором могли быть психологические проблемы. Невозможно эффективно обучить родителей больных детей, находящихся в состоянии стресса, техническим возможностям помпы.

Таким образом, клиническая эффективность непрерывного подкожного введения аналогов инсулина убедительно доказана опытом использования у больных с сахарным диабетом детей и подростков. Вместе с тем, нецелесообразно использовать помпу ранее, чем через год с момента клинической манифестации заболевания. Взвешенный подход к анализу показаний к данному виду

лечения у конкретного пациента, мотивированного на обучение и систематический контроль, исключит нежелательные осложнения помповой инсулинотерапии.

## **DIFFICULTIES IN TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN YOUNG CHILDREN**

Prof. Elena Bashnina

During last two decades of practical diabetology there was marked increase in the incidence of diabetes mellitus among children in the first years of life. The largest incidence of diabetes in patients aged 1–4 years old was observed by the researchers of several European countries. Dynamics in the incidence of type 1 diabetes in St. Petersburg indicates the growing number of sick children in early childhood. Thus, in 2010–2012 among children with newly diagnosed diabetes almost one third were children under 4 years old.

Clinical, hormonal and metabolic features of diabetes in early childhood are caused by several factors. It is noted that signs of autoimmune destruction in patients in early childhood are less pronounced than in older children with diabetes.

If manifestation of diabetes occurs before the age of 5 years, GADA antibodies are detected in 47,1% of children versus 82,5% in patients older than 5 years; antibodies IA-A2 — in 31,6% cases versus 86,2%. In 36% of children under 5 years antibodies are not detected. Perhaps in children under the age of 5 years non-immune mechanisms in the pathogenesis of diabetes are important, or there are some features of autoimmune process.

The "honeymoon period" of diabetes can last up to 2 years. Insulin therapy is accompanied by a high risk of hypoglycemia and ketoacidosis, a high sensitivity to insulin preparations. That is why the criteria of compensation of diabetes in preschool children adopted in Russia and HbA1c target values are relatively high.

The problems of treating young children with diabetes are associated not only with features of the disease. There were no results of evidence-based medicine: up to year 2010 no clinical studies on the efficacy and safety of insulins in children younger than 6 years were conducted. Recommendations for the use of different types of insulin and modes of their administration were based only on the practical experience. Therapeutic tactics in young children was carried out according to the principles of treatment of children older than 4 years.

In one of the first multi-center international clinical trials "Comparison of insulin detemir and NPH insulin (in combination with insulin aspart) in children and adolescents aged 2–16 years with type 1 diabetes" Research Center in St. Petersburg with the participation of the Department of Endocrinology included 19 patients aged 2 years and older. Detemir reduced the risk of hypoglycaemia, in particular in the night, and was recommended for use in young children.

An important issue for young patients is to conduct insulin injections. Along with the psychological aspects of the problem, technical correctness of the procedure is very important.

New features of ultrashort analogues of insulin in achieving the compensation of the disease in children appeared with the implementation in practice of continuous subcutaneous insulin injections.

Selecting the mode of insulin administration is now an integral part of the treatment algorithm. The system of continuous subcutaneous insulin injection is an alternative to using multiple injection mode (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium). The advantages of insulin pumps allow their more often use in pediatric practice. However, the success of any new type of therapy is determined appropriately selected indications for this method of treatment, as well as the commitment and motivation of patients and their parents.

Currently in St. Petersburg from 1036 children with type 1 diabetes at the age of 1–17 years 27,6% use insulin pump. Among patients aged from 1 to 6 years old 48% use insulin pump.

Indications for ultrashort insulin analogues injections with the help of insulin pump are based primarily on the need to compensate the carbohydrate metabolism and achieve the targets of HbA1c. The dawn phenomenon according Kapellen T.M. et al. on the basis of analysis of 1567 case histories of children and adolescents with type 1 diabetes was the main indication for therapy with insulin pump. Frequent hypoglycemia and the dawn phenomenon are the main clinical indications insulin pump. They

suggest the presence of diabetes history and cannot be used in patients with newly diagnosed diabetes. Same treatment of children and adolescents with multiple insulin injections using insulin analogues in the "basis — bolus" mode in combination with a strict metabolic control can achieve the compensation of the disease and keep it stable enough. Therefore, such evidence as labile or severe course of the disease in the patient population of St. Petersburg were more rare reason for insulin pump therapy than the indications, related to the quality of life and satisfaction with treatment.

Most patients with insulin pumps in St. Petersburg — children under the age of 6 years. Within the medical and social city program "Diabetes mellitus and prevention of its complications" 55 children aged 1–6 years were provided with insulin pumps. Using of "Accu-Chek Combo" pump allowed to reach the target HbA1c faster in the group of preschool children. Unlike other insulin pumps, bolus calculator in "Accu-Chek Combo" pump allows for two "types" of insulin: insulin to digest food and insulin to reduce the possibility of increasing the level of glucose before eating to mid-range target. This provides better control of glycemia. In the "Accu-Chek Combo" almost all the functions of the pump can be changed from the control panel — glucometer.

The dynamics of HbA1c convincingly demonstrated the clinical efficacy of continuous subcutaneous ultrashort-acting insulin analogues in a group of preschool children. For example, after 3 months of treatment with insulin pump HbA1c decreased by an average of  $0,5 \pm 0,07\%$ . HbA1c remained stable for 6 months. Then, after 1 year of observation HbA1c levels differed in different group of patients. For example, 20% of children had high variability of blood glucose levels, asymptomatic hypoglycemia were observed, and the average HbA1c level was greater than 7,6%. Two of these patients were hospitalized because of ketonuria.

Analysis of the causes of these changes showed that all of these patients at the moment of the first connection of pump had disease duration of less than 6 months. It is possible to highlight the following aspects of the failure of insulin pump therapy:

1. Low insulin requirements in connection with the honeymoon period of diabetes. In case if the need in insulin is 1–2 units, insulin was often necessary to stop the basal supply of the drug at night. Precipitation of insulin in the cannula led to the need of change the catheter. In some cases, the change was carried out 1 time per day (instead of the expected 1 time in 3 days).

2. The development of ketoacidosis (in 2 patients required hospitalization) was probably caused by technical problems — occlusion of the catheter. In that cases parents had no experience in injection with the use of insulin pen.

3. Education in the "School of diabetes" of the patients' parents was insufficient. In the first year of the disease, especially in the case of "honeymoon period", such restrictions didn't allow to acquire the skills of insulin dose titration.

4. One possible factor could be psychological problems. It is impossible to effectively teach about the technique of insulin administration with the help of insulin pump to the parents of sick children who are under significant stress.

Thus, the clinical efficacy of continuous subcutaneous insulin injection is convincingly proven by experience of their use in children and adolescents with diabetes. However, it is impractical to use the pump earlier than one year after the clinical onset of the disease. A balanced approach to the analysis of the indications for this type of treatment for a particular patient will prevent unwanted complications of insulin pump therapy.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

проф. Фишман М.Б., проф. Седов В.М., Мужиков С.П., МаЧие

Избыточная масса тела, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), дислипотеидемия (ДЛП) являются основными составляющими метаболического синдрома (МС). МС являются ведущими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, осложнения которых приводят к высокой смертности среди трудоспособного населения. Наиболее



эффективным способом лечения МС являются бариатрические операции, что мотивирует проведение дальнейших исследований.

**Цель исследования.** Оценить возможности метаболической хирургии в лечении основных составляющих метаболического синдрома.

**Материал и методы.** Оперировано 708 больных. 265 (37,4%) больных с МС. Всем выполнены современные лапароскопические операции. ЛРБЖ – 38 (14,3%); ЛПРЖ – 110(41,5%); ЛЖШ – 106(40%); ЛБПШ – 11(4,1%). Эффективность всех применяемых видов лечения оценивалась по воздействию бариатрических вмешательств на показатели: ИМТ, цифры АД, липидный спектр, Ка, глюкоза плазмы крови, инсулин, С-пептид, индекс НОМА, Quicki, HbA1C, %ЕВМЛ. Отдаленные результаты прослежены до 9 лет. Полученные результаты подвергались математико-статистической обработке. Характеристика параметрических показателей дескрипции вариационных рядов определялась по типам операции и полу пациентов (при  $P < 0,05$ ) ( $M \pm m$ ).

**Результаты.** После ЛРБЖ у 17(21,5%) основные показатели нормализовались. Эффект операции наступал постепенно, в интервале от нескольких месяцев до 1,5 лет, при этом 14(36,8%) нуждались в повторных операциях (в основном за счет мужчин, осложнений и больных старших возрастных групп). В отдаленном периоде эффективность операции снижалась. Эффект сохранялся у 9(23,6%) за счет молодых возрастных групп, а у 15(39,4%) статистически значимых изменений не наблюдалось. После ЛПРЖ эффект операции хороший у 92 (83,6%), наступает уже в первые дни после операции и прослеживается до 3-х лет. Затем несколько снижался до 5 лет и сохранился стабильным у 71 (64,5%). С 3-5 годы наблюдения у 36(32,7%) эффективность операции признана низкой и они нуждались в повторных операциях (в большинстве за счет мужчин старших возрастных групп). У рестриктивных операций хороший эффект связан в основном с молодыми возрастными группами (до 39 лет, с исходным ИМТ ниже  $43 \text{ кг/м}^2$  (после ЛРБЖ) и ниже  $48 \text{ кг/м}^2$  после ЛПРЖ и в основном напрямую коррелировался со снижением массы тела. После ЛЖШ у 98(92,4%) больных показатели нормализовались, у 5(4,7%) улучшились, а 3(2,8%) в повторной операции. После БПШ отмечена 100% эффективность. У всех комбинированных операций эффект стабилен, наступает уже в первые дни после операции, утрачивается весь симптомокомплекс, отличающий МС. Таким образом, наилучшим эффектом по воздействию на основные составляющие МС обладают комбинированные бариатрические операции в более ранних возрастных группах.

**Выводы.** Рестриктивные операции являются эффективным способом лечения больных с ИМТ до  $43 \text{ кг/м}^2$  при ЛРБЖ и  $48 \text{ кг/м}^2$  при ЛПРЖ в молодых возрастных группах без тяжёлых и длительно существующих основных составляющих МС. Комбинированные операции являются наиболее эффективными бариатрическими операциями относительно всех основных составляющих МС.

## RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF MAIN COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME

Prof. Fishman M.B., prof. Sedov V.M., Muzikov S.P., MaChie

Excess body weight, arterial hypertension (AH), diabetes mellitus type 2 (DM 2), dyslipidemia (DLP) are the main components of the metabolic syndrome (MS). MS is the leading risk factors for cardiovascular disease, complications that lead to a high mortality rate among working-age population. The most effective way to treat MS is a bariatric surgery, which motivates further researches.

**The purpose of the study.** Assess the possibility of metabolic surgery in the treatment of major components of the metabolic syndrome.

**Material and methods.** 708 patients were operated., among them were. 265 (37.4%) patients with MS. The modern laparoscopic surgery. was performed to all of them - laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) - 38 (14.3%); laparoscopic longitudinal gastrectomy (LLG) - 110 (41.5%); laparoscopic gastric bypass (LGB) - 106 (40%). laparoscopic bilio-pancreatic bypass (LBPB) - 11 (4.1%). The effectiveness of treatment was assessed on the impact of bariatric interventions on: BMI, blood pressure, lipid profile, levels of potassium in blood, plasma glucose, insulin, C-peptide, HOMA index, Quicki, HbA1C, % снижения избыточной массы тела (% EWL). Long-term results were followed up for 9 years. The

results were processed mathematically and statistically. Characteristic of parametric indices were determined by the operation type and sex of patients ( $P < 0.05$ ) (M + m).

**Results.** After LAGB the basic parameters were normalized in 17 (21.5%) patients. The effect of the operation was progressing slowly, ranging from a few months to 1.5 years. 14 (36.8%) patients required reoperation (mainly due to men, complications and patients of older age groups). In the long-term effectiveness of operations declined. The effect was present in 9 (23.6%) due to the younger age groups, and in 15 (39.4%), significant changes were not observed. After LLG effect of the surgery was good. In 92 (83.6%) it occurs at the first days after the operation, and was observed up to 3 years. Then during 5 next years effect decreased slightly and remained stable in 71 (64.5%) patients. From 3 to 5 years of observations in 36 (32.7%) of patients effect of the operation was considered low and they needed a reoperation (mostly due to men of older age groups). Restrictive operations had a good effect primarily with the younger age groups (up to 39 years, with the initial BMI below 43 kg/m<sup>2</sup> (after LAGB) and below 48 kg/m<sup>2</sup> after LLG and was directly correlated with the weight loss. In 98 (92.4%) patients after LGB the data returned to normal rates, in 5 (4.7%) patients improved, and in 3 (2.8%) patients the second operation had to be done. After LBPB the results were 100% effective. All the combined operations gave stable effect, which appeared just at first days after surgery with loss of all symptoms typical to MS. Thus, the best effect on the basic components of MS showed a combined bariatric surgery in older age groups.

**Conclusions.** Restrictive surgery is an effective treatment - LAGB for the patients with a BMI up to 43 kg/m<sup>2</sup> and LLG for the younger age group with a BMI 48 kg/m<sup>2</sup> without severe and long-existing basic components of MS. Combined operations are the most effective bariatric surgery for treatment of main components of MS.

## **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА. 10 ЛЕТ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ.**

Иванов Н.В.

В начале XXI века диабетология, как молодая наука и практическая дисциплина, совершила самый сложный шаг в своем развитии: активно внедрила инсулин в алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Путь к нему был долгим. В конце прошлого десятилетия отечественная эндокринология не относила инсулин к препаратам первого ряда в коррекции гипергликемии. В своем представлении о назначении данной терапии большинство врачей ориентировались на развивающиеся осложнения сахарного диабета, нежели чем на конкретные биохимические показатели. Необходимое лечение откладывалось на долгие годы, приводя к декомпенсации диабета и к инвалидизации людей. Врач, опасаясь гипогликемий, прибавки веса, сложных схем инъекций и лекарственных осложнений, сам настраивал пациента на откладывание инициации инсулинотерапии. Эти опасения были совершенно обоснованы. Отсутствие аналогов человеческих инсулинов, совершенных средств введения лекарств, одноразовых миниатюрных игл оправдывало данный подход. Перелом в воззрениях на данную парадигму произошел только после введения в клиническую практику аналогов инсулина длительного действия и получения результатов исследования LANMET. Все изменилось мгновенно. Базальный инсулин попал в лидеры сахаропонижающей терапии. Теперь врач может иницировать лечение сахарного диабета 2-го типа с помощью инсулина, добавить его на любом этапе коррекции гипергликемии. Причем специалист, опираясь на конкретные биохимические показатели (глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин), назначает лечение и достигает требуемых результатов без страха гипогликемий, осложнений и болезненных инъекций. 10 лет новой парадигмы позволили оценить и отдаленные результаты данного подхода. Огромное количество исследований за этот период лишь убедило научное общество в правоте выбора. Главный вывод, который уже возможно сделать: эффективность и безопасность инициации инсулинотерапии сахарного диабета 2-го типа зависит от своевременности и правильности назначения базального аналога человеческого инсулина. Взирая в будущее можно с уверенностью сказать, что, не смотря на разработку новых

препаратов, место базального инсулина в алгоритме лечения сахарного диабета 2 типа останется по-прежнему лидирующим, а интерес к этому направлению будет только возрастать.

## **ACROMEGALY — CLINICAL PROBLEMS, COMORBIDITY AND RARE ETIOLOGIES**

Prof. Peter Herbert Kann

Acromegaly is a rare disease defined as pathologic, not regulated hypersecretion of growth hormone in adulthood.

Diagnosis is based on clinical suspicion, measurement of IGF-1 serum concentration, serum GH nadir in oral glucose tolerance test and MRI. Imprecision of IGF-1 and GH analysis led to the recommendation to use assays that are calibrated using international standards (GH: IS 98/574; IGF-1: IS 02/254).

Besides surgery as standard treatment, radiotherapy, dopamine agonists, somatostatin analogues and a GH receptor antagonist are available.

Various comorbidities such as impairment of the visual field, osteoarthritis, osteoporosis, impaired glucose metabolism, cardiopathy, sleep apnea and increased cancer risk may deteriorate quality of life and shorten life expectancy.

Acromegaly usually is induced by sporadic somatotrophic pituitary adenoma. Besides mammosomatotrophic pituitary adenoma, other rare etiologies such as ectopic GH secreting tumors, inherited endocrine syndromes (MEN1, McCune-Albright syndrome, Carney complex, isolated familial acromegaly), GHRH excess (hypothalamic or ectopic tumor), and pseudo-acromegalic syndrome following medically not indicated GH application (doping, anti-aging) have to be considered.

## **АКРОМЕГАЛИЯ — КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕДКИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

Проф. Петер Герберт Канн

Акромегалия — редкое заболевание, определяемое как патологическая, не регулируемая гиперсекреция гормона роста у взрослых.

Диагноз устанавливается на основании клинических признаков, значении уровня ИПФР-1 в сыворотке крови, наименьшей концентрации СТГ при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе и результатов МРТ. Неточность результатов измерения содержания ИПФР-1 и СТГ в крови привела к внедрению лабораторных методов анализа, калиброванных по международным стандартам (GH: IS 98/574; IGF-1: IS 02/254).

Кроме нейрохирургического вмешательства, применяемого в качестве стандартного метода, для лечения акромегалии используют лучевую терапию, агонисты дофамина, аналоги соматостатина и антагонистов рецепторов к СТГ.

Различные сопутствующие заболевания, такие как сужение полей зрения, остеоартрит, остеопороз, нарушение метаболизма глюкозы, кардиомиопатия, ночное апноэ и повышение риска развития рака могут привести к ухудшению качества жизни и сокращению продолжительности жизни.

Развитие акромегалии обычно вызвано соматотропиномами гипофиза, возникающими спорадически. Помимо аденомы гипофиза, исходящей из маммосоматотрофов, другие редкие этиологические факторы, такие как эктопические опухоли, секретирующие СТГ, наследуемые эндокринные синдромы (синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа, синдрома МакКьюна — Олбрайта, комплекса Карни, семейные случаи изолированной гиперсекреции СТГ), избыток соматолиберина (из опухоли гипоталамуса или эктопического происхождения), и псевдо-акромегалический синдром вследствие применения препаратов СТГ без медицинских показаний (в качестве допинга или препарата против старения) должны быть рассмотрены.

## **DIAGNOSIS OF ACROMEGALY: THE VALUE OF AUTOMATIC FACIAL CLASSIFICATION**

Prof. Harald Schneider

The delay between onset of symptoms and diagnosis of acromegaly is 6 to 10 years. This causes substantial suffering. Additionally, early diagnosis of this disease can help avoiding comorbidities of acromegaly. Patients with acromegaly develop characteristic facial changes. We aimed at developing screening strategies based on automatic face classification algorithms.

We used a face classification system analysing frontal and side digital pictures of the faces of patients and controls. This system is based on the analyses of facial landmarks using texture (Gabor wavelets) and geometrical information. In a first study on 57 patients and 60 controls, the correct recognition rates were 72% and 92% in patients and controls, respectively (Schneider et al. 2011).

Currently we are working at validation series in additional individuals and we are aiming at improving our classification algorithms. Moreover, we are establishing an online platform that will allow users worldwide to upload pictures and have their pictures analyzed. This will be available at [www.vidisto.de](http://www.vidisto.de) (visual disease screening tools) in the future.

## **ДИАГНОСТИКА АКРОМЕГАЛИИ: ЗНАЧЕНИЕ АВТОМАТИЧЕСКОГО РАСПОЗНАВАНИЯ ЛИЦА**

Проф. Харальд Шнайдер

Средняя длительность установления диагноза акромегалии после появления первых симптомов составляет от 6 до 10 лет. Это вызывает существенные проблемы для пациента. Следует учесть, что ранняя диагностика акромегалии может помочь избежать сопутствующих заболеваний. У больных акромегалией развиваются характерные изменения лица. Мы попытались разработать стратегии скрининга на основе алгоритмов автоматического распознавания симптомов акромегалии по лицу.

Мы использовали систему распознавания лица, анализирующую цифровые фотографии лица больного спереди и сбоку. Эта система основана на анализе лицевых ориентиров с использованием информации о текстуре (вейвлетов Габора) и геометрической форме. В первом исследовании на 57 пациентах и 60 здоровых людях, правильное распознавание диагноза составило 72% и 92% у пациентов и в контрольной группе, соответственно (Schneider и соавт. 2011).

В настоящее время мы работаем над проверкой в серии новых лиц, и мы нацелены на улучшение наших алгоритмов. Кроме того, мы создаем онлайн-платформу, которая позволит пользователям по всему миру загрузить свои фотографии и проанализировать их. Это будет доступно по адресу в интернете [www.vidisto.de](http://www.vidisto.de) (визуальные инструменты для скрининга заболевания) в будущем.

## **SURGICAL TREATMENT OF ACROMEGALY**

Prof. Michael Buchfelder

Transsphenoidal microsurgery is a generally accepted first line treatment of acromegaly. It offers resection of the tumour mass and correction of hormonal oversecretion for more than half of the acromegaly patients. The surgical techniques used to date experienced a centennial evolution. Duration of this surgery is only a few hours. Thereafter growth hormone levels ideally rapidly decline in the serum, so that (sub)normal growth hormone levels measured on the day following surgery indicate successful therapy. The rate of serious complications is low as is the total cost of this treatment. Pituitary function is usually not affected. The magnitude of the growth hormone excess, tumour size, the presence of invasive growth and certainly also the individual experience of the surgeon are the most important prognostic parameters. Although most expert neurosurgeons feel that pre-treatment with somatostatin analogs mostly softens the tumour and thus changes the consistency of the adenoma, which is believed to facilitate surgery, convincing prospective studies comparing native and pre-treated subjects have shown equivocal results. There are several studies documenting that debulking surgery, however, leads to more efficient medical treatments with somatostatin analogs. Only for exceptional cases, such as asymmetric tumours which's mass is mainly developed outside of the sella turcica a transcranial operation should be considered.

Several attempts have been made to increase both, safety and efficacy of the surgical procedures, such as the introduction of endoscopy, neuronavigation and intraoperative imaging. Furthermore, intraoperative measurements of serum growth hormone were used to predict the procedure's outcome. In recent years, several studies have provided convincing evidence that the rate of patients with a satisfactory result was increased, apart from the increase in comfort for the surgeon in difficult situations.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

Проф. Майкл Бухфельдер

Транссфеноидальная микрохирургия является общепринятым методом выбора для терапии акромегалии. Метод предполагает резекцию опухоли и коррекцию гормонального фона более чем у половины пациентов. Хирургические методы, используемые сегодня, пережили столетия эволюции. Продолжительность этой операции составляет всего несколько часов. Уровень гормона роста в сыворотке крови быстро снижается после резекции опухоли, поэтому (суб)нормальное содержание гормона в крови, измеренное на следующий день после операции, указывает на успешную терапию. Частота развития серьезных осложнений является низкой, как и общая стоимость этого лечения. Функции гипофиза, как правило, не страдает. Степень избытка гормона роста, размер опухоли, наличие инвазивного роста и, конечно, также индивидуальный опыт хирурга являются наиболее важными прогностическими параметрами. Хотя большинство экспертов-нейрохирургов считают, что предварительное применение аналогов соматостатина несколько «смягчает» опухоль и, таким образом изменяет консистенцию аденомы, что, как полагают, облегчает операцию, проспективные исследования по сравнению предварительно лечившихся и нелеченных пациентов показали неоднозначные результаты. Есть несколько исследований, подтверждающих, что циторедукционная хирургия, однако, более эффективна по сравнению с аналогами соматостатина. Только в исключительных случаях, таких как, например, асимметричные опухоли, которые распространяются в основном экстракеллярно, должен быть рассмотрен вариант транскраниальной хирургического вмешательства. Было предпринято несколько попыток дальнейшего повышения безопасности и эффективности хирургических процедур: введение эндоскопических методов, нейронавигация и методы интраоперационной визуализации. Кроме того, использовано интраоперационное измерение уровня гормона роста в крови для прогнозирования результата операции. В последние годы в ряде исследований были получены убедительные доказательства того, что доля пациентов с удовлетворительным результатом увеличилась.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОННОЙ РАДИОХИРУРГИИ ЭНДОСЕЛЛЯРНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Гранов А.М., Шалек Р.А., Карлин Д.Л., Ялыныч Н.Н., Пушкарева Т.В., Заргарова О.П.

**Цель:** Оценка результатов лечения больных с эндоселлярными аденомами гипофиза путем использования стереотаксической лучевой терапии узкими пучками протонов с энергией 1000 МэВ.

**Материалы и методы:** С 1975 года протонная радиохirurgия проведена 477 пациентам с эндоселлярными аденомами гипофиза. Лечение проводилось на синхроциклотроне ПИЯФ (1000 МэВ, г. Гатчина), однократно, методом «напролёт». Для формирования адекватного дозного поля и ввиду высокой энергии генерируемого пучка использовался ротационно-конвергентный метод облучения. Поглощенные дозы варьировали от 80 до 100 Гр в изоцентре с резким градиентом дозы до 20% на миллиметр в пределах 50–40% изодозных кривых. Второй патологией, при которой успешно применялась ПСРХ по аналогичной методике с подведением в изоцентр 40–60 Гр., были пациенты с артериовенозными мальформациями головного мозга. Проведено 499 (37%) сеансов ПСРХ у данной категории больных.

**Результаты:** При пролактинсекретирующих аденомах клиническая ремиссия отмечена у 80% пациентов, стабилизация – в 15% случаев. У 21 пациентки наступившие беременности закончились

рождением здоровых детей, причем 4 пациентки родили дважды. Полная клиническая ремиссия наблюдалась у 92% больных с болезнью Иценко-Кушинга, в отдаленные сроки эти показатели равнялись 96%. Она проявлялась исчезновением сахарного диабета, нормализацией показателей артериального давления и регрессом патологического ожирения. Стойкое излечение и полная нормализация показателей соматотропного гормона отмечались в отдалённые сроки наблюдения у 86% больных акромегалией. При этом у подавляющего числа пациентов не отмечено развития вторичной гормональной недостаточности. Клиническое излечение при гормонально-неактивных аденомах составило 95%. Проведение протонного облучения не сопровождалось серьезными, угрожающими жизни осложнениями.

## **THE RESULTS OF RADIOSURGERY OF ENDOSELLAR PITUITARY ADENOMAS BY NARROW PROTON BEAM**

Гранов А.М., Шалек Р.А., Карлин Д.Л., Ялыныч Н.Н., Пушкарева Т.В., Заргарова О.П.

**Purpose:** The evaluation of the results of the stereotactical radiosurgery of pituitary adenomas by narrow proton beam.

**Material and Methods:** Since 1975, 477 patients with different endocrine syndromes had been irradiating on the synchrocyclotron PNPI (1000 MeV, Gatchina). Because of the high energy of the proton beam the rotating-convergent shoot-through technique had been using. The single dose of 80-100 Gy had been giving. (перевод о пациентах с АБМ)

**Results:** In the patients with prolactinomas clinical remission was detected in 80%, and the stabilization of the disease in 15%. In 21 patients fertility was restored and healthy children were born. In 92% of the patients who suffered from the Cushing disease complete clinical remission was detected which expressed by the diabetes mellitus disappearing, normalization of the blood pressure and obesity regressing. Complete remission and normalization of the growth hormone levels in the long-term observation also was detected in 86% patients with somatotropinomas. There was significant reducing of the high hormone levels on the fifth year of the follow-up in any clinical form of pituitary adenomas while the development of the secondary hypopituitarism wasn't detected in the most of the patients. Clinical remission in the patients with non-secreting adenomas was 95%. Irradiation by the proton beam wasn't accompanied with serious life-threatening complications.