

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№5 • 2016 • том 62

Основан в 1955 г.

научно-практический рецензируемый журнал



**ФГБУ Эндокринологический научный
центр Минздрава России**
**ОО Российская ассоциация
эндокринологов**

«Проблемы эндокринологии» — научно-
практический рецензируемый медицинский
журнал.
Выходит 6 раз в год.
Основан в 1955 году.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 62

сентябрь—октябрь

5'2016

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

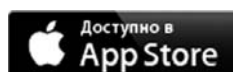
Журнал представлен в следующих
международных базах данных
и информационно-справочных изданиях:
**РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Web of Science (Russian Science
Citation Index — RSCI, BIOSIS Previews),
SCOPUS, Chemical Abstracts, Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.**

Издательство Медиа Сфера:
127238 Москва, Дмитровское ш., д. 46,
корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.
Эндокринологический научный центр
Тел.: (495) 668-2079 доб. 5308
E-mail: endocrinproblems@mail.ru
probl@endojournals.ru
Зав. редакцией Е.В. Нагаева
Научные редакторы Н.В. Мазурина,
Т.Ю. Ширяева

Оригинал-макет изготовлен
издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
М.Л. Калужнин, Е.Л. Коган
Корректоры: Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова,
И.В. Корягина



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71462 — для индивидуальных подписчиков
71463 — для предприятий и организаций

Подписано в печать
Формат 60×90 1/8. Тираж 2500 экз.
Усл. печ. л. 10,5. Заказ XXXX

Отпечатано в ООО
«ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ДЕДОВ И.И. (главный редактор), акад. РАН (Москва, РФ)
АКМАЕВ И.Г., акад. РАН (Москва, РФ)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)
ВЕРБОВАЯ Н.И., д.м.н., проф. (Самара, РФ)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н. (Москва, РФ)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)
ДРЕВАЛЬ А.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
КАНДРОР В.И. (ответственный секретарь), д.б.н., проф. (Москва, РФ)
КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. РАН (Москва, РФ)
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПЕТЕРКОВА В.А. (зам. главного редактора), чл.-корр. РАН (Москва, РФ)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПОТЕМКИН В.В., к.м.н., проф. (Москва, РФ)
САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)
СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н. (Москва, РФ)
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ШЕСТАКОВА М.В., чл.-корр. РАН (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С.А. (Махачкала, РФ)	КАЛИНИН А.П. (Москва, РФ)
БАЗАРБЕКОВА Р.Б. (Алма-Ата, Республика Казахстан)	ПОТИН В.В. (Санкт-Петербург, РФ)
ВАЛЕЕВА Ф.В. (Казань, РФ)	СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л.К. (Москва, РФ)
ВАНУШКО В.Э. (Москва, РФ)	СТРОНГИН Л.Г. (Нижний Новгород, РФ)
ВОРОХОБИНА Н.В. (Санкт-Петербург, РФ)	УГРЮМОВ М.В. (Москва, РФ)
ДУБИНИНА И.И. (Рязань, РФ)	ХОЛОДОВА Е.А. (Минск, Республика Беларусь)

«Издание настоящего номера журнала осуществляется при финансовой поддержке Благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и реализуется Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (интернет-сайт программы: www.alfa-endo.ru).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Russian Association of Endocrinologists

«Problems of Endocrinology» (Problemy endokrinologii) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by **MEDIA SPHERA Publishing Group**.

Founded in 1955.

Journal indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI, BIOSIS Previews), SCOPUS, Chemical Abstracts, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

MEDIA SPHERA Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe sh., Moscow,
Russian Federation, 127238
Phone: +7(495) 482 4329
Fax: +7(495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
URL: <http://mediasphera.ru/>
Advertising department:
Phone: +7(495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
Phone: +7(495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

11, Dm. Ulyanova str., Moscow, Russia, 117036
Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308
E-mail: endocrinproblems@mail.ru
probl@endojournals.ru

Managing editor

Elena V. Nagaeva
MD, PhD, Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russian Federation

Scientific editors

Tatyana Y. Shiryayeva
MD, PhD, Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russian Federation
Natalia V. Mazurina
MD, PhD, Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russian Federation



PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY

Vol. 62

September—October

5'2016

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief — **Ivan I. Dedov**, MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Deputy editor-in-chief — **Valentina A. Peterkova**, MD, PhD, Professor, Corresponding Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Responsible secretary — **Vilen I. Kandror**, MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation

AKMAEV I.G., MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
BONDAR' I.A., MD, PhD, Professor, Novosibirsk, Russian Federation
VERBOVAYA N.I., MD, PhD, Professor, Samara, Russian Federation
GALSTYAN G.R., MD, PhD, Moscow, Russian Federation
GERASIMOV G.A., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
GRINEVA E.N., MD, PhD, Professor, St. Petersburg, Russian Federation
DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor, Krasnoyarsk, Russian Federation
DREVAL' A.V., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
KUZNETSOV N.S., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
MAYOROV A.YU., MD, PhD, Moscow, Russian Federation
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor,

Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
POTEMKIN V.V., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Moscow, Russian Federation
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor, Tyumen, Russian Federation
SURKOVA E.V., MD, PhD, Moscow, Russian Federation
TROSHINA E.A., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
TIULPAKOV A.N., MD, PhD, Professor, Russian Federation
FADEEV V.V., MD, PhD, Professor, Moscow, Russian Federation
SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Corresponding Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

ABUSUEV S.A. (Makhachkala, Russian Federation)
BAZARBKOVA R.B. (Almaty, Republic of Kazakhstan)
VALEEVA F.V. (Kazan, Russian Federation)
VANUSHKO V.E. (Moscow, Russian Federation)
VOROKHOBINA N.V. (St. Petersburg, Russian Federation)

DUBININA I.I. (Ryazan, Russian Federation)
KALININ A.P. (Moscow, Russian Federation)
POTIN V.V. (St. Petersburg, Russian Federation)
STAROSELTSEVA L.K. (Moscow, Russian Federation)
STRONGIN L.G. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)
UGRYUMOV M.V. (Moscow, Russian Federation)
HOLODOVA E.A. (Minsk, Republic of Belarus)

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Problems of Endocrinology was included in the List of Leading Peer-Reviewed Journals and Periodicals issued in the Russian Federation where the main results of Candidate and Doctor Theses are recommended to be published.

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction is allowed by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
4-й конференции Европейской ассоциации молодых эндокринологов

CONFERENCE PROCEEDINGS
of the 4th European young endocrine scientists' society meeteng

Table of content

Session 1: Diabetes and Metabolism	9
Association between emotional eating and BMI in patients with type 2 diabetes.....	9
Quality of life of patients with diabetes	9
Genetic markers of type 2 diabetes in Russian population.....	10
An analysis of the association between a polymorphism rs5219 of KCNJ11 and GFR in CKD development in patients with type 2 diabetes in Russian population	11
Assessment of SGLT2 inhibitors on kidney morphology and albumin excretion in rats with experimental diabetes mellitus type 1	12
Role of p38 MAPK pathway in apoptosis induction by saturated fatty acid in human pancreatic β -cells	13
Renal dysfunction markers in patients with diabetes mellitus type 1 after kidney or simultaneous kidney-pancreas transplantation	14
Evaluation of vibration sensitivity violation as early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy in patients with type 2 diabetes	16
Serum but not salivary cortisol levels are influenced by daily glycemic oscillations in type 2 diabetes	17
Session 2: Pediatric endocrinology	19
Vitamin D status in infants during the first 9 months of age and its effect on growth and other biochemical markers: A Prospective Cohort Study	19
The effect of vitamin D deficiency on the severity and course of manifestation in type 1 diabetes mellitus in children	19
Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with permanent neonatal diabetes — case report.....	20
Short stature in association with Cornelia de Lange syndrome — it is useful to administrate rhgh?	21
Effect of suppression of puberty and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and BMAD in transgender adolescents	22
Session 3: Diabetes and Cardiovascular system	24
The impact of type 2 diabetes mellitus on outcomes in patients with acute decompensated heart failure	24
Clinical correlates of thrombodynamics in men with metabolic syndrome: the impact of insulin resistance	25
The effect of preoperative blood glucose control on postoperative values.....	26
Advanced glycation end products, fibroblast growth factors and the development of atherosclerosis in patients with diabetes.....	26
Prognostic determining factors outcome after PCI in patients with diabetes mellitus.....	27
Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia after endovascular therapy.....	28
Session 4: Gestational diabetes	30
Early glucose intolerance postpartum of gestational diabetes associated with overload test with 50 grams of glucose	30
Placental lactogen, placental growth factor, insulin resistance in early pregnancy and risk for gestational diabetes.....	31
Implementation of mobile diary app into clinical practice of gestational diabetes treatment	32
Clinical course of gestational diabetes mellitus (GDM) and pregnancy outcomes in women with GDM in relation to the method and term of diagnostic	33
Session 5: Reproductive endocrinology	35
The facial expression of emotions recognition in patients with polycystic ovary syndrome.....	35
Pregnancy and delivery associated with Cushing's disease.....	35
Chronic intense physical activity changes the hormonal asset in female volleyball players	36
Comparison the sexuality of 26—36-years-old Lithuanian healthy and type-1 diabetic males with older than 40 years men sexuality of 8 European countries	37
Effects of chronic administration of the phosphodiesterase inhibitor Vardenafil on serum levels of adrenal and testicular steroids in men with type 2 diabetes mellitus	39
mRNA analysis of genes responsible for idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism	40
Physiological changes of adipokines during the menstrual cycle.....	41
Session 6: Obesity, adipose tissue metabolism and insulin resistance	43
Impact of weight loss on the cardiovascular system after bariatric surgery.....	43
The circulating level of modified ldl and c3-convertase stabilization among patients with abdominal obesity	43

Protocatechuic acids protects against high glucose-induced insulin resistance in human visceral adipose tissue	45
Lipodystrophic laminopathies are characterised by an increased intra/whole abdominal fat ratio with preserved fat/lean mass ratio and hypoleptinemia, in contrast with obese people, compared to controls.....	46
Impact of new systemic oral and local, hormonal and non-hormonal treatments on genitourinary syndrome and Vulvo-Vaginal-Atrophy (VVA) through the menopausal transition: the right therapy in patients at risk	47
Session 7: Experimental endocrinology	49
Does prostacyclin (PGI ₂) support porcine corpus luteum function? — data from in vitro study	49
Can obestatin modulate the GnRH neurons activity?	49
Mir-30a and lin28b conform a double-negative feedback loop regulated by pi3k modulating thyroid cancer progression	50
Hippo Pathway mediator TAZ acts as a negative regulator of the sodium iodide symporter	51
Erk dimers inhibition is a therapeutic target in thyroid cancer.....	52
Session 8: Thyroid diseases	54
Association of serum calcitonin levels with multinodular thyroid disease: 10-year single center experience.....	54
The role of thyrotropin receptor antibodies in Grave's Ophthalmopathy treatment	54
Papillary thyroid cancer, Hashimoto's thyroiditis, adenomatoid hyperplasia. Do they have any connection?	55
Prognostic factors for intrathyroidal papillary carcinomas — a multivariate analysis.....	56
Use of intravenous glucocorticoids for treatment of Graves' orbitopathy.....	57
Session 9: Neuroendocrinology & Endocrine tumors	59
The negative effect of GH/IGF-1 excess on NAD- and NADP-dependent blood lymphocytes dehydrogenases activity in acromegaly	59
Correlation of Morphological and Functional Characteristics of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas	60
Endocrine disorders with craniopharyngioma in adults before and after surgery	61
Growth disturbances and metabolic disorders in childhood cancer survivors.....	62
Evaluation of potential predictors of hypopituitarism after pituitary adenoma surgery	63
Patients with pituitary macroadenomas: what do they complain about and whom do they visit first?	64
Immunohistochemical characteristics of blood vessels in non-visualized and visualized on MRI pituitary adenoma in patients with Cushing's disease	65
Serum cortisol in the early post operative period after transphenoidal surgery to predict adrenal insufficiency	66
Carbohydrate metabolism in patients with Cushing disease: a glance at the incretin system	67
Developing models to predict persistent disease after pituitary adenoma surgery	68
The correlation between somatostatin receptors expression and octreotide treatment in non-functioning pituitary adenomas...	69
Session 10: Calcium-phosphorous metabolism & Adrenal	70
Bone microarchitecture involvement and intervertebral disc alterations in patients with β -thalassemia: a retrospective study ...	70
Evaluation of bone quality, measured by trabecular bone score in patients with primary hyperparathyroidism	71
Renal function: glomerular filtration rate and renal concentration capacity in mild primary hyperparathyroidism	71
Subclinical Cushing's Syndrome in women with adrenal incidentalomas is associated with adipose tissue dysfunction	72
Clinical manifestations of hypercortisolism in patients with adrenal Cushing's.....	73
The choice of the optimal secondary adrenal insufficiency screening method.....	74
Microalbuminuria in primary aldosteronism	75
Guided poster session Abstracts	77
Undercarboxylated Osteocalcin in Newly Diagnosed DM2 Patients after Blood Glucose Regulation.....	77
Aggressive Cushing disease five years after the treatment of a nonfunctional pituitary adenoma.....	77
A new mutation in thyroid hormone resistance.....	78
Innapropriate TSH secretion: the challenging diagnosis	79
Difficulties in the management of hypophosphatemic rickets in adulthood	80
Autoimmune thyroiditis due to treatment with beta interferon-1b for Multiple sclerosis.....	81

Содержание

Секция 1: Диабет и метаболизм	9
Связь эмоциогенного поведения с величиной индекса массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	9
Качество жизни больных сахарным диабетом	10
Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2-го типа в русской популяции	11
Полиморфный маркер rs5219 гена <i>KCNJ11</i> показал достоверную ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	12
Оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа на морфологию почек у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа	13
Роль p38 MAPK в регуляции апоптоза насыщенных жирных кислот в β -клетках поджелудочной железы	14
Оценка маркеров дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после трансплантации почки или сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы	15
Оценка нарушения вибрационной чувствительности в качестве ранней диагностики диабетической дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	16
Уровень кортизола в сыворотке, но не в слюне зависит от колебаний уровня глюкозы в течение суток при сахарном диабете 2-го типа	17
Секция 2: Детская эндокринология	19
Уровень витамина D у детей раннего возраста в течение первых 9 месяцев жизни, его влияние на рост и другие биохимические маркеры: проспективное когортное исследование	19
Влияние дефицита витамина D на проявления и течение сахарного диабета 1-го типа у детей	20
Перевод с инсулина на производные сульфонилмочевины пациента с перманентным неонатальным сахарным диабетом: клинический случай	21
Дефицит роста, ассоциированный с синдромом Корнелии де Ланге — целесообразность использования ГР релизинг-гормона	21
Влияние подавления пубертата и заместительной гормональной терапии на маркеры формирования и ремоделирования костной ткани и BMAD у трансгендерных подростков	22
Секция 3: Диабет и сердечно-сосудистая система	24
Влияние сахарного диабета 2-го типа на исходы у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	24
Клинические корреляции показателей тромбодинамики у мужчин с метаболическим синдромом: влияние инсулинорезистентности	25
Влияние контроля гликемии в предоперационном периоде на исходы хирургического вмешательства	26
Конечные продукты гликирования, факторы роста фибробластов и развитие атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа	27
Прогностические факторы, определяющие исходы после ЧКВ у больных сахарным диабетом	28
Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом	29
Секция 4: Гестационный диабет	30
Раннее нарушение толерантности к глюкозе в послеродовом периоде у женщин с гестационным сахарным диабетом, связанный с ПГТТ с 50 г глюкозы	30
Плацентарный лактоген, плацентарный фактор роста, резистентность к инсулину в ранние сроки беременности и риск развития гестационного диабета	32
Применение мобильного приложения с дневником наблюдения в клиническую практику лечения гестационного сахарного диабета	33
Влияние метода и сроков диагностики гестационного сахарного диабета на его течение и исходы беременности	34
Секция 5: Репродуктивная эндокринология	35
Распознавание выражений эмоций на лице у пациентов с синдромом поликистозных яичников	35
Течение беременности и родов и их последствия у пациенток с болезнью Иценко—Кушинга (БИК)	36
Регулярная интенсивная физическая нагрузка изменяет гормональный статус спортсменок волейбольного спорта	37
Сравнение основных параметров сексуального функционирования здоровых мужчин 26—36-летнего возраста и больных первым типом сахарного диабета с мужчинами старше 40 лет из 8 европейских стран	38

Влияние длительного введения ингибитора фосфодиэстеразы Варденафила на уровни надпочечниковых и половых стероидов у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа	39
Анализ экспрессии генов, ответственных за развитие идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма	40
Физиологические изменения адипокинов в течение менструального цикла	41
Секция 6: Ожирение, метаболизм жировой ткани и инсулинорезистентность	43
Влияние снижения массы тела на работу сердечно-сосудистой системы после в исходе бариатрических операций	43
Анализ уровня модифицированных ЛПНП и функциональной активности С3-конвертазы у лиц с абдоминальным ожирением	44
Протективное действие протокатеховой кислоты при гипергликемии с выраженной инсулинорезистентностью в висцеральной жировой ткани человека	45
Липодистрофии вследствие ламинопатий характеризуются увеличением соотношения интраабдоминального и общего жира на фоне сохранного соотношения жировой и тощей массы и гиполептинемией, в отличие от ожирения по сравнению с контрольной группой	46
Роль новой оральной системной или местной, гормональной и негормональной терапии в лечении мочевого синдрома и вульвовагинальной атрофии (ВВА) в менопаузальном периоде: место терапии у пациенток с факторами риска	47
Секция 7: Экспериментальная эндокринология	49
Может ли простагландин (PGI ₂) поддерживать функцию желтого тела у свиней?	
Результаты исследования <i>in vitro</i>	49
Может ли обестатин модулировать гонадолиберин-гормональную активность нейронов?	50
MIR-30A и LIN28B образуют петлю двойной отрицательной связи, регулирующую PIK3, способным изменять степень прогрессирования рака щитовидной железы	51
Медиатор сигнального пути Hippo TAZ действует как негативный регулятор натрий-йодидного симпортера	52
Применение ингибиторов ERK-сигнального пути при раке щитовидной железы	53
Секция 8: Заболевания щитовидной железы	54
Связь между уровнем кальцитонина сыворотки крови и многоузловым зобом: 10-летний опыт работы одного центра	54
Антитела к рецептору тиреотропного гормона в прогнозировании результатов лечения эндокринной офтальмопатии	55
Папиллярная карцинома щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит Хашимото, аденоматозная узелковая гиперплазия: возможные связи	56
Прогностические факторы интратиреоидальной папиллярной карциномы — мультивариантный анализ	57
Использование глюкокортикоидов внутривенно для лечения офтальмопатии при болезни Грейвса	58
Секция 9: Нейроэндокринология и эндокринные опухоли	59
Негативные влияния избытка СТГ/ИРФ-1 на активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови при акромегалии	59
Взаимосвязь морфологических и функциональных характеристик соматотропином	60
Эндокринные нарушения при краниофарингиомах у взрослых до и после оперативного лечения	61
Нарушения роста и метаболические расстройства у пациентов, перенесших лечение онкологических заболеваний в детстве	61
Оценка факторов риска гипопитуитаризма после хирургического лечения аденом гипофиза	63
Пациенты с макроаденомами гипофиза: на что же они жалуются и кого посещают в первую очередь?	64
Связь морфологических особенностей сосудистой сети АКТГ-секретирующих аденом гипофиза у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга с возможностью визуализации опухоли при проведении магнитно-резонансной томографии	65
Уровень кортизола в сыворотке как предиктор развития надпочечниковой недостаточности у пациентов в раннем послеоперационном периоде после проведения нейрохирургического вмешательства трансфеноидальным доступом	66
Углеводный обмен у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга: взгляд на инкретиновую систему	67
Разработка прогностической модели предсказания персистирующей аденомы гипофиза после хирургического лечения	68
Связь экспрессии рецепторов соматостатина и лечения октреотидом гормонально-неактивных аденом гипофиза	69

Секция 10: Метаболизм кальция и фосфора, патология надпочечников.....	70
Нарушение костной микроархитектоники и изменения межпозвонковых дисков у больных β -талассемией: ретроспективное исследование	70
Оценка качества костной ткани с помощью шкалы трабекулярной кости (TBS) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом	71
Фильтрационная и концентрационная функция почек при мягкой форме первичного гиперпаратиреоза.....	72
Субклинический синдром Кушинга у женщин с инциденталомиями надпочечников связан с изменениями в жировой ткани	73
Клинические проявления гиперкортицизма у пациентов с глюкокортикоидными препаратами	74
Выбор оптимального метода скрининга вторичной надпочечниковой недостаточности.....	75
Микроальбуминурия при первичном гиперальдостеронизме	76
Тезисы докладов постерной сессии.....	77
Карбоксилированный остеокальцин новый метод диагностики компенсации гликемии у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа	77
Агрессивная болезнь Иценко—Кушинга через 5 лет после лечения гормонально-неактивной аденомы гипофиза	78
Резистентность к тиреоидным гормонам: новая мутация.....	79
Неадекватная секреция ТТГ: трудности диагностики.....	80
Особенности лечения гипофосфатемического рахита у взрослых	81
Аутоиммунный тиреоидит, развившийся вследствие лечения рассеянного склероза бета-интерфероном-1b.....	82

Session 1: Diabetes and Metabolism

Секция 1: Диабет и метаболизм

doi: 10.14341/probl20166259

ASSOCIATION BETWEEN EMOTIONAL EATING AND BMI IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Z.R. Balkhiyarova¹, D.S. Avzaletdinova¹, T.V. Morugova¹, L.F. Sharipova¹, M. Amankwah-Poku², A. Nouwen³¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia²University of Birmingham, Birmingham, UK³Middlesex University, London, UK

Background. Obesity mainly caused by overeating is one of the most important risk factor of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The aim of the present study was to investigate eating behavior types of patients with T2DM and obesity.

Material and methods. We compared samples of patients with T2DM from the UK ($N=113$, 64 men) and Russia ($n=200$; 61 men) whom we asked to complete the Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). Mean age was 61.2 ± 9.7 years old (range 39–85 years). Physical assessment included height, weight, body mass index and obesity degree according World Health Organization. Statistical analyses were performed using SPSS 21.0. Means (SD), 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. One hundred seventy-nine patients were classified as obese (range 30.0–53.9). Mean values for restraint, emotional and external eating for this obese group were 2.8 ± 0.07 (95% CI 2.7–3.0), 3.3 ± 0.08 (95% CI 3.2–3.5) and 3.0 ± 0.05 (95% CI 2.9–3.2), respectively. Russian patients showed higher levels of external eating ($p < 0.0001$) and emotional eating ($p < 0.0001$) than their UK counterparts, but levels of restraint eating did not differ by country ($p = 0.30$). HbA_{1c} was significantly lower in the Russian patients compared to the UK patients ($p = 0.04$). Multiple regression analysis showed that emotional eating, but not restraint or external eating was a significant predictor of BMI even when controlling for age, sex, HbA_{1c} and country ($\beta = 0.56$; $p < 0.0001$; 95% CI 1.03–3.0).

Conclusion. Present study has shown that emotional eating is an important correlate of BMI in patients with T2DM patients. However, eating behaviour styles may differ by country.

KEY WORDS

Emotional eating; BMI; type 2 diabetes mellitus.

СВЯЗЬ ЭМОЦИОГЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ С ВЕЛИЧИНОЙ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Ж.Р. Балхиярова¹, Д.Ш. Авзалетдинова¹, Т.В. Моругова¹, Л.Ф. Шарипова¹, М. Аманква-Поку², А. Ноувен³¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия²Бирмингемский университет, Бирмингем, Великобритания³Мидлсекский университет, Лондон, Великобритания

Введение. Ожирение, обусловленное переизбытком, является одним из главных факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2).

Цель настоящего исследования состояла в изучении паттернов пищевого поведения у больных СД2 и ожирением.

Материал и методы. Группу исследования составили выборки пациентов с СД2 из Великобритании ($n=113$, из них 64 мужчины) и России ($n=200$, из них 61 мужчина). Для определения типов пищевого поведения им было предложено заполнить Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). В исследование включались лица в возрасте от 39 до 85 лет (средний возраст больных $61,2 \pm 9,7$ года). Физикальное обследование включало определение антропометрических параметров. В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения было проведено вычисление индекса массы тела (ИМТ) и установлена степень ожирения. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 21.0. Данные представлены в виде средних значений (SD) с 95% доверительным интервалом (CI).

Результаты. Ожирение диагностировано у 179 пациентов (ИМТ 30,0–53,9 кг/м²). Средние значения ограничительного, эмоциогенного и экстернализованного пищевого поведения для группы пациентов с ожирением составили $2,8 \pm 0,07$ (CI 2,7–3,0), $3,3 \pm 0,08$ (CI 3,2–3,5) и $3,0 \pm 0,05$ (CI 2,9–3,2) соответственно. Для пациентов из России характерны более высокие уровни экстернализованного ($p < 0,0001$) и эмоциогенного пищевого поведения ($p < 0,0001$), чем у британцев, но уровни ограничительного поведения в этих странах существенно не различались ($p = 0,30$). Содержание HbA_{1c} было значительно ниже у российских пациентов, чем у больных из Великобритании ($p = 0,04$). Результаты множественного регрессионного анализа показали, что эмоциогенное, но не ограничительное и не экстернализованное пищевое поведение ассоциировано с ИМТ даже с учетом поправок на возраст, пол, уровень HbA_{1c} и страну проживания ($\beta = 0,56$; $p < 0,0001$; 95% CI 1,03–3,0).

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эмоциогенное поведение значимо коррелирует с ИМТ у больных СД2, однако паттерны пищевого поведения могут различаться в зависимости от страны проживания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эмоциогенное пищевое поведение; индекс массы тела; сахарный диабет 2-го типа.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl20166259-10

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH DIABETES

D. Tsitlakidis, P. Sarafis

University Jena, Germany

Background. The quality of life is very important and continuously medicine gives more weight to how one intervention can improve the quality of life of patients. Diabetes mellitus is a disease of modern lifestyle and is a chronic metabolic disease that affects the level of health and quality of life.

Aim of this study is to investigate the quality of life of patients with diabetes and the factors affecting it.

Material and methods. The questionnaire used consists of two parts. The first concerns demographic questions for the patient and the condition of diabetes mellitus and the second questionnaire on diabetes-related quality of life ADDQoL 19. The study included 140 patients and was conducted from October to March 2015 the hospital Carl Thiem Klinikum of Cottbus, Germany. The statistical analysis will be done with statistical software «Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Windows» and level of statistical significance was set to $p=0.05$.

Results. Statistical significant difference showed in the present quality of life (Overview I) by gender of patients with $p=0.011$. Based on the presence of complications of the disease there is a statistical significant difference in the average of responses for the 19 areas of life (AWI: Average Weight Impact) with $p=0.033$. The diabetes school also shows statistical significant difference in the AWI with $p=0.018$. Furthermore based on the type of diabetes and the treatment showed a statistical significant difference in quality of life (Overview I) for type 2 by treating with pills (Overview I: 1.117) than insulin treatment (Overview I: 0.471) with $p=0.008$.

Conclusions. Educating patients appears to improve the quality of life of patients and the adoption of the Diabetes school should be followed by other countries. An important factor affecting the quality of life is the treatment followed and especially positive effect shows the use of treatment with pills which also support our results.

KEYWORDS

Quality of life, Diabetes, ADDQoL19, Health Related Quality of Life.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

D. Tsitlakidis, P. Sarafis

Йенский университет имени Фридриха Шиллера, г. Йена, Германия

Введение. Качество жизни пациентов очень важно, и медицина всегда придает большое значение любому нововведению, способствующему улучшению качества жизни пациентов. Сахарный диабет — болезнь современного общества, является хроническим метаболическим заболеванием, которое влияет на уровень здоровья и качество жизни.

Цель данного исследования — изучение качества жизни пациентов с сахарным диабетом и факторов, оказывающих на него влияние.

Материал и методы. Опросник для пациентов состоит из двух частей. Первая из них касается демографических вопросов и стадии сахарного диабета.

Второй опросник по качеству жизни пациентов с диабетом ADDQoL 19. Включены 140 пациентов, исследование проводилось в период с октября по март 2015 г. в госпитале Carl Thiem Klinikum of Cottbus, Германия. Статистический анализ проведен с помощью статистического программного обеспечения «Статистический пакет для социальных наук (SPSS) для Windows», уровень статистической значимости был установлен на $p=0,05$.

Результаты. Выявилось статистически значимое различие качества жизни в зависимости от пола (Обзор I) ($p=0,011$). В зависимости от наличия осложнений заболе-

вания существует статистически значимое влияние на 19 областей жизни (AWI: Средний вес воздействия) при $p=0,033$.

Прохождение школы диабета также оказывает статистически значимое влияние, AWI с $p=0,018$. Кроме того, качество жизни статистически значимо отличается у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от его типа и получаемого лечения (Обзор I): результаты у получающих таблетированные сахароснижающие средства пациентов с сахарным диабетом 2-го типа достоверно отличаются (Обзор I: 1,117) от получающих инсулинотерапию (Обзор I: 0,471) при $p=0,008$.

Выводы. Таким образом, обучение пациентов приводит к улучшению качества жизни, и организация школ диабета должна быть осуществлена в других странах. Важным фактором, влияющим на качество жизни является лечение и особенно положительный эффект оказывает лечение таблетированными препаратами, что подтверждают наши результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Качество жизни, диабет, ADDQoL19, качество жизни.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662510-11

GENETIC MARKERS OF TYPE 2 DIABETES IN RUSSIAN POPULATION

K.A. Vakhromeeva¹, L.A. Suplotova¹, V.V. Nosikov²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

²N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russian Federation

Introduction. Genetic susceptibility to Type 2 Diabetes (T2D) with a complex mode of inheritance is explained by the presence of multiple gene, each conferring a small moderate contribution the overall risk, as well as by alternative combinations of genes. Due to the success of Genome—Wide Association Study there has been rapid increase in the availability of genetic data for T2D. This allows the collection of large sets of genetic polymorphic loci, which could be key in the understanding of the genetic basis of T2D.

The aim of this study was to determine alleles and allelic combinations that are associated with T2D phenotype.

Material and methods. We assessed the associations of 96 single nucleotide polymorphisms (SNPs) linked with T2D different pathway components and carbohydrate metabolism abnormalities in 96 Russian patients and 96 normoglycemic controls using Illumina Golden Gate Genotyping Assay (low density DNA chip with 96 SNPs). T2D was defined according to the World Health Organization criteria, 1999. Data were analyzed with the free online statistical program named “Calculator for confidence intervals of odds ratio” (www.gen-exp.ru/calculator_or.php) and APSampler software (<https://code.google.com/p/apsampler>) for multi-locus association analysis.

Results. On the first stage of the study we detected ten SNPs that can be independently contributing to T2D risk in the Russian cohort, they are rs8050136 ($p=0.05$) and rs11642841 ($p=0.04$) in FTO gene, rs2943641 ($p=0.02$) and rs2943634 ($p=0.03$) in IRS1 gene, rs571312 in MC4R gene, rs1470579 ($p=0.04$) in IGF2BP2 gene, rs163184 ($p=0.03$) in KCNQ1 gene, rs11924032 ($p=0.04$) in SLC2A2 gene, rs11634397

($p=0.03$) in ZFAND6 gene, rs7172432 ($p=0.04$) in C2CD4A gene. On the second stage we found a biallelic combination of A allele rs8050136 in FTO gene and A allele rs7172432 in C2CD4R gene that was associated with T2D risk. Remarkable, the combined effect (association) of rs8050136 and rs7172432 was stronger (OR=1,97; $p=0.006$) than that of each SNP alone.

Conclusion. The biallelic combination of A allele rs8050136 in FTO gene and A allele rs7172432 in C2CD4R gene can be used as a genetic marker of T2D.

KEYWORDS

Genetic markers; type 2 Diabetes; russian population.

ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

К.А. Вахромеева¹, Л.А. Суплотова¹, В.В. Носиков²

¹ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Российская Федерация

²ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Российская Федерация

Актуальность. В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД2) определяется как полигенное заболевание, развитие которого обусловлено совместным действием многих генов и их комбинаций. В ходе многочисленных исследований генетических основ СД2 во многих популяциях мира установлены несколько десятков рисков локусов генов, что является важным этапом к более глубокому пониманию механизмов возникновения СД2.

Цель — изучить ассоциации полиморфных генетических маркеров и их комбинаций с сахарным диабетом 2-го типа в русской популяции Тюменской области.

Материал и методы. В исследование включены 192 неродственных испытуемых, из которых 96 участников имели СД2, а 96 здоровых индивидов составляли группу контроля. Постановку клинического диагноза СД2 проводили согласно критериям ВОЗ (1999). Генотипирование полиморфных маркеров выполнено по протоколу Bead Chip Golden Gate с использованием синтезированного ДНК-биочипа («IlluminaInc», США), содержащего 96 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных в СД2, нарушениями углеводного и липидного обмена, артериальной гипертензией в европейских и азиатских популяциях. Статистический анализ данных проводился с помощью online программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай—контроль» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php) и оригинального программного обеспечения APSampler (<http://code.google.com/p/apsampler/>), использующее метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику.

Результаты. На первом этапе исследования установлены ассоциации с развитием СД2 полиморфных маркеров rs8050136 ($p=0,05$) и rs11642841 ($p=0,04$) гена *FTO*, rs571312 ($p=0,002$) гена *MC4R*, rs1470579 ($p=0,04$) гена *IGF2BP2*, rs2943641 ($p=0,03$) и rs2943634 ($p=0,03$) гена *IRS1*, rs163184 ($p=0,03$) гена *KCNQ1*, rs11924032 ($p=0,04$) гена *SLC2A2*, rs11634397 ($p=0,03$) гена *ZFAND6*, rs7172432 ($p=0,04$) гена *C2CD4A*. На втором этапе в ходе комплексного анализа кумулятивного эффекта носительства комбинаций двух и более рисков генетических маркеров, выявлена ассоциация с СД2 комбинации аллеля А маркера rs11642841 гена *FTO* и аллеля А маркера rs7172432 гена *C2CD4A*. При этом выявленная комбинация аллелей ха-

рактеризуется большей значимостью ассоциации (OR=1,97; $p=0,006$), чем входящие в сочетание аллели по одиночке (критерий минимального множества аллелей).

Выводы. Комбинацию аллеля А полиморфного маркера rs8050136 гена *FTO* и аллеля А полиморфного маркера rs7172432 гена *C2CD4A* можно отнести к дополнительным значимым маркерам генетического риска СД2 в русской популяции Тюменской области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Генетические маркеры; сахарный диабет 2-го типа; русская популяция.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662511-12

AN ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN A POLYMORPHISM RS5219 OF KCNJ11 AND GFR IN CKD DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN RUSSIAN POPULATION

A.V. Zheleznyakova¹, O.K. Vikulova¹, S.A. Saveleva¹, V.V. Nosikov², M.V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, Moscow, Russian Federation

Background. Chronic kidney disease is one of the most serious diabetic complications, which end-stage leads to a dramatic decline of renal function and needs for renal replacement therapy. Due to the progressive nature of CKD and the limited efficacy of treatment for advanced stages the prediction of risks and diagnostics on preclinical stage are of great importance. All of the above determines the high relevance of search for genetic markers predict the chronic kidney disease (CKD) development.

The aim of our study was to investigate association between polymorphic marker (PM) of gene involved in insulin secretion with development of CKD in type 2 diabetic (T2D) patients. Polymorphism of KCNJ11 gene is associated with different phenotypes of glycemic disorders: neonatal diabetes, hyperinsulinemia, reduced insulin secretion and increased risk of type 2 diabetes. This gene coding Kir6.2 subunit of ATP-dependent potassium channels. The pathogenesis of it's involvement in renal damage development referred to the fact that this type of potassium channels found not only in the beta-cells, but also in smooth muscle cells of blood vessels, and therefore might have an effect on risk of vascular complications, including CKD.

Material and methods. We enrolled 444 T2D patients. PM rs5219 in *KCNJ11* gene was analysed among patients divided in 2 groups: with and without CKD ($n=123/321$) based on glomerular filtration rate (GFR) $<$ and ≥ 60 ml/min/1,73 m² calculated by MDRD formula. PM studied using PCR. Differences in alleles/genotypes frequencies were assessed by χ^2 and odds ratio (OR) were calculated. The study was approved by local ethical committee; informed concern was obtained from all the patients.

Results. We studied the main clinical parameters: age, HbA1c, serum levels of cholesterol and triglycerides, BP between the groups. We observed significant differences in alleles/genotypes distribution of rs5219 in *KCNJ11* gene between groups with and without CKD: the prevalence of allele C and genotype CC in patients without CKD: OR=0.53, 95%CI: 0,40—0,72 and OR=0.46, 95% CI: 0.27—0.79, respectively;

while allele T and genotype TT did as risk factors: $\chi^2=17,33$; $p=0,0002$; OR=1,87, 95% CI: 1,39—2,53; genotype TT OR=2,39, 95% CI: 1,52—3,76.

Conclusions. We conclude that T2D patients might have genetic susceptibility to CKD development caused by polymorphism rs5219 of *KCNJ11* gene with protective role of allele C and genotype CC and risk allele/genotype is T/TT.

KEYWORDS

Chronic kidney disease; type 2 diabetes; *KCNJ11* gene.

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР RS5219 ГЕНА *KCNJ11* ПОКАЗАЛ ДОСТОВЕРНУЮ АССОЦИАЦИЮ СО СКОРОСТЬЮ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.В. Железнякова¹, О.К. Викулова¹,
С.А. Савельева¹, В.В. Носиков², М.В. Шестакова¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГНЦ РФ ФГУП Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва, Российская Федерация

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из самых серьезных осложнений сахарного диабета (СД), при терминальных стадиях которого требуется лечение методами заместительной почечной терапии. Поиск маркеров генетической предрасположенности к ХБП представляет особую клиническую значимость для снижения частоты прогрессирования за счет возможности прогнозирования патологии на раннем доклиническом этапе, когда начальные патологические изменения потенциально обратимы. В связи с чем целью исследования было изучить ассоциацию полиморфного маркера гена, вовлеченного в процессы секреции инсулина, с основным маркером ХБП — скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных СД2. Продукт гена *KCNJ11* — белок Kir6.2 — является одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов. Маркер rs5219 гена *KCNJ11* ассоциирован с различными фенотипами нарушений углеводного обмена: от гиперинсулинемии до снижения секреции инсулина при СД2. Данный тип калиевых каналов найден в клетках гладкой мускулатуры сосудов, что указывает на патогенетическую связь данного маркера с патологией почек.

Материал и методы. Обследованы 444 пациента с СД2. Исследовали ПМ rs5219 гена *KCNJ11*. Идентификация аллелей проводилась методом полимеразной цепной реакции. Распределение частот генотипов оценивали в группах с наличием и отсутствием ХБП ($n=123/321$), оцененной по СКФ (MDRD) $< \text{и} \geq 60$ мл/мин/1,73 м². Статистический анализ проводили с использованием χ^2 и отношения шансов (OR). Достоверными считали различия при $p<0,05$. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, информированное согласие получено от всех пациентов.

Результаты. В группах были проанализированы основные клинические показатели: пол, возраст, уровень HbA_{1c}, показатели липидного обмена и артериального давления, индекс массы тела. Выявлены достоверные различия в распределении аллелей/генотипов маркера rs5219 гена *KCNJ11* в группах с наличием и отсутствием ХБП. Аллель С и генотип СС снижает риск развития ХБП, ока-

зывая защитное действие OR=0,53 (95% ДИ 0,40—0,72) и OR=0,46 (95% ДИ 0,27—0,79) соответственно. В то время как аллель Т и генотип ТТ встречался чаще в группе пациентов со сниженной СКФ, он предрасполагает к развитию ХБП $\chi^2=17,33$; $p=0,0002$; OR=1,87 (95% ДИ 1,39—2,53); генотип ТТ OR=2,39 (95% ДИ 1,52—3,76).

Выводы. По данным нашего исследования, развитие ХБП у пациентов с СД2 генетически детерминировано и ассоциировано с ПМ rs5219 гена *KCNJ11* со снижением СКФ, где генотип СС имеет защитные факторы, а генотип ТТ оказывает предрасполагающее влияние на развитие патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хроническая болезнь почек; сахарный диабет 2-го типа; ген *KCNJ11*.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662512-13

ASSESSMENT OF SGLT2 INHIBITORS ON KIDNEY MORPHOLOGY AND ALBUMIN EXCRETION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS TYPE 1

D.A. Lebedev, N.P. Likhonosov, T.P. Tuchina,
A.Y. Babenko

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Background. Recently, as the therapy of diabetes mellitus, have been approved several members of a new class of drugs — SGLT2 inhibitors. SGLT2 inhibitors reduce glycemia and normalize renal perfusion. However renoprotective effect is still the subject of research.

The aim of this study was to evaluate the effect of SGLT2 inhibitors on renal tissue of rats with experimental type 1 diabetes (DM).

Material and methods. This study was conducted on 22 white male rats at the age of 10 months with streptozotocin — induced diabetes. For the selection of the rats in the experiment were evaluated glycemia. The criteria for diabetes was blood glucose levels >7 mmol/L and/or a positive glucose tolerance test. Rats were divided into 3 groups: 1 group (healthy control) — a group of 10 animals without DM, 2 group — (diabetic control) 6 animals with DM receiving insulin NPH; 3—6 animals with DM receiving insulin NPH and dapagliflozin 0.1 mg/kg for 4 weeks. At the end of the study, animals were kept in metabolic cages and 24 hour urine was collected for estimation of albuminuria. Next animals were removed from the experiment, and kidney tissue was sampled for morphological evaluation. Sections were stained with haematoxylin and eosin (H&E), and PAS reaction stains for histopathological examination. Statistical significance of differences was assessed and linkages by standard methods of nonparametric statistics.

Results. Sections of kidney from control group had classical structure of renal tissue. In contrast, histological sections from rats treated with insulin had showed cortical glomerulosclerosis, proliferation of mesangial cells and narrowed Bowman's spaces. In most of the proximal convoluted tubules was observed excessive hypertrophy, vacuolization and pyknotic nuclei. The kidneys of rats treated with dapagliflozin and insulin had a lower severity

of degenerative processes compared with a group of rats treated with insulin. Many glomeruli had increased cellularity with normal Bowman's spaces, while in the proximal convoluted tubules was observed weakly pronounced vacuolization and pyknotic nuclei and some less hypertrophy of tubular epithelium. Kidney sections of insulin-treated rats were showed signs of diffuse expansion of mesangial area with proliferation of mesangial cells and its PAS-positive matrix. While signs of mesangial expansion were absent in the dapagliflozin group. Analysis of the degree of glomerulosclerosis data was showed significant differences between the group of rats treated with dapagliflozin and insulin and the group of rats treated with insulin — 0.5 (0.4–0.6) and 1.1 (1.0–1.2), respectively ($p=0.005$). Furthermore, it revealed significant difference in percentage of mesangial area between group of rats treated with dapagliflozin and insulin and the group of rats treated with insulin — 28% (23–32) and 37% (33–41), respectively ($p=0.0082$). Insulin-treated rats were showed significantly higher level of albuminuria compared with dapagliflozin-treated rats — 91.8 mg/24h (74.1–108.5) and 50.9 mg/24 hr (41.3–60.2), respectively, ($p=0.012$).

Conclusions. Administration of dapagliflozin slows the progression of glomerulosclerosis and reduces the degree of its severity and the level of albuminuria, which may suggest a renoprotective properties.

KEYWORDS

SGLT2 inhibitors; experimental type 1 diabetes; kidney morphology; dapagliflozin.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО ТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА НА МОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Д.А. Лебедев, Н.П. Лихоносков, Т.П. Тучина, А.Ю. Бабенко

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Недавно в качестве терапии сахарного диабета были утверждены несколько членов нового класса препаратов — ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (ИНГТ2). ИНГТ2 обеспечивают снижение гликемии и нормализацию почечной перфузии. При этом нефропротективный эффект остается предметом исследований.

Цель исследования — оценка влияния ИНГТ2 на почечную ткань крыс с экспериментальным СД1.

Материал и методы. В исследование включены 22 белых крыс-самцов в возрасте 10 мес со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом (СИСД). Для отбора крыс в опыт производилась оценка уровня гликемии. Критерием СД был уровень гликемии >7 ммоль/л и/или положительный глюкозотолерантный тест. Крысы были разделены на три группы: 1-я группа (здоровый контроль) — группа животных без СИСД, 2-я группа (диабетический контроль) — животные со СИСД, получавшие инсулин НПХ; 3-я группа — животные со СИСД, получавшие инсулин НПХ и дапаглифлозин в дозе 0,1 мг/кг в течение 4 нед. В конце эксперимента у животных собиралась суточная моча с помощью метаболических камер, в которые животные предварительно помещались. Затем

производилась отмена препарата, животные выводились из эксперимента, а ткань почки забиралась для морфологической оценки. Выполнялась светооптическая микроскопия парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и PAS-реакцией. Статистическую значимость различий и взаимосвязей оценивали с помощью стандартных методов непараметрической статистики.

Результаты. Срезы почек контрольных крыс, окрашенных гематоксилином и эозином, имели классическую структуру почечной ткани. В свою очередь в гистологических препаратах почек крыс из группы инсулина имелись выраженный кортикальный гломерулосклероз, пролиферация мезангиальных элементов и частичное сужение пространств Боумена. В большей части проксимальных извитых канальцев наблюдались чрезмерная гипертрофия, вакуолизация и пикнотические ядра. Почки крыс, получавших дапаглифлозин и инсулин, имели меньшую выраженность дегенеративных процессов по сравнению с группой крыс на инсулине. Многие почечные клубочки имели повышенную клеточность с нормальными пространствами Боумена, в то время как в проксимальных извитых канальцах наблюдались слабовыраженная вакуолизация, отдельные пикнотические ядра и меньшая гипертрофия канальцевого эпителия. В группе крыс, получавших инсулин НПХ, в срезах почек имелись признаки диффузного расширения мезангия с его пролиферацией и PAS-положительным матриксом. В то время как в группе дапаглифлозина отсутствовали признаки расширения мезангия, анализ данных по степени гломерулосклероза показал значимые различия между группой крыс, получавших дапаглифлозин, и группой крыс, получавших инсулин НПХ — 0,5 (0,4–0,6) и 1,1 (1,0–1,2) соответственно ($p=0,005$). Кроме того, выявлено значимое различие по площади мезангия между группой дапаглифлозина и группой инсулина — 28% (23–32) и 37% (33–41) соответственно ($p=0,0082$). При анализе показателей альбуминурии в исследуемых группах выявлены значимые различия между группой монотерапии инсулином и группой крыс, получавших дапаглифлозин и инсулин, — 91,8 мг/24 сут (74,1–108,5) против 50,9 мг/24 сут (41,3–60,2); $p=0,012$.

Выводы. Лечение дапаглифлозином замедляет прогрессирование гломерулосклероза и уменьшает степень его выраженности, а также уровень экскреции альбумина с мочой, что может свидетельствовать о нефропротективных свойствах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа; экспериментальный сахарный диабет 1-го типа, морфология почек; дапаглифлозин.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662513-14

ROLE OF P38 MAPK PATHWAY IN APOPTOSIS INDUCTION BY SATURATED FATTY ACID IN HUMAN PANCREATIC B-CELLS

J. Šrámek, V. Němcová-Fürstová, K. Balušíková, P. Daniel, M. Jelínek, J. Kovář

Charles University in Prague, Czech Republic

Background. Pancreatic β -cells failure and apoptosis in response to chronically elevated concentrations of saturated fatty

acids in blood was considered as one of the main causes of type 2 diabetes mellitus development. Although precise molecular mechanisms of this process are still unclear, there are some indications that the p38 MAPK signaling pathway could be involved.

Aim, material and methods. Therefore, we tested the role of p38 MAPK signaling pathway activation in apoptosis induction by SA in human pancreatic β -cells NES2Y. Crosstalk between p38 MAPK pathway activation and accompanying ERK pathway inhibition after SA application was also tested.

Results. We have found that saturated SA at apoptosis-inducing concentration (1 mM) activated the p38 MAPK signaling pathway $\text{MKK3/6} \rightarrow \text{p38 MAPK} \rightarrow \text{MAPKAPK-2}$ and inhibited the ERK signaling pathway $\text{c-Raf} \rightarrow \text{MEK1/2} \rightarrow \text{ERK1/2}$. The inhibition of p38 MAPK expression by siRNA silencing had no significant effect on cell viability or the level of phosphorylated ERK pathway members after SA administration. The inhibition of p38 MAPK activity by the specific inhibitor SB202190 resulted in noticeable activation of ERK pathway members after SA treatment but in no significant effect on cell viability. p38 MAPK overexpression by plasmid transfection produced no significant influence on cell viability or ERK pathway activation after SA exposure. The activation of p38 MAPK by the specific activator anisomycin led to apoptosis induction similar to application of SA (PARP cleavage and caspase-7, -8, and -9 activation) and in inhibition of ERK pathway members.

Conclusions. We demonstrated that apoptosis-inducing concentrations of SA activate the p38 MAPK signaling pathway and that this activation could be involved in apoptosis induction by SA in the human pancreatic β -cells NES2Y. However, this involvement does not seem to play a key role. Crosstalk between p38 MAPK pathway activation and ERK pathway inhibition in NES2Y cells seems likely. Thus, the ERK pathway inhibition by p38 MAPK activation does not also seem to be essential for SA-induced apoptosis.

KEYWORDS

p38 MAPK; ERK; fatty acids; pancreatic beta-cells; apoptosis; NES2Y.

FOUNDING INFO

This work was supported by research projects GAUK 1270213, UNCE 204015 and PRVOUK P31 from Charles University in Prague, Czech Republic.

РОЛЬ P38 MAPK В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В β -КЛЕТКАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

J. Šrámek, V. Němcová-Fürstová, K. Balušíková,
P. Daniel, M. Jelínek, J. Kovář

Карлов Университет Праги, Чехия

Введение. Снижение функциональной активности и апоптоза β -клеток поджелудочной железы в ответ на стойкое повышение концентрации насыщенных жирных кислот в крови ранее рассматривалось в качестве одной из основных причин развития сахарного диабета 2-го типа. Хотя точные молекулярные механизмы этого процесса до сих пор не известны, есть данные о важной роли каскада p38 MAPK.

Цель, материал и методы. В нашем исследовании была проведена оценка роли p38 MAPK каскадного пути в активации апоптоза SA β -клеток поджелудочной железы человека NES2Y. Также изучена взаимосвязь между активацией каскада p38 MAPK и ингибированием пути ERK после нанесения SA.

Результаты. Нами было выявлено, что насыщенные SA при концентрации, индуцирующей апоптоз (1 mM), активирует p38 MAPK сигнальным каскадом $\text{MKK3/6} \rightarrow \text{p38 MAPK} \rightarrow \text{MAPKAPK-2}$ и ингибирует ERK сигнальный путь $\text{C-Raf} \rightarrow \text{MEK1/2} \rightarrow \text{ERK1/2}$. Ингибирование экспрессии MAPK p38 по миРНК глушителей не оказало существенного влияния на жизнеспособность клеток или уровень фосфорилированных компонентов ERK. Ингибирование активности p38 MAPK специфическим ингибитором SB202190 привело к заметной активации компонентов ERK после применения SA, но не оказало существенного влияния на жизнеспособность клеток. После воздействия SA на избыточную экспрессию плазмидной трансфекцией p38 MAPK не дало существенного влияния на жизнеспособность клеток или активацию пути ERK. Активация p38 MAPK специфическим активатором анизомидина привело к индукции апоптоза аналогично применению SA (PARP расщепления и каспазы-7, -8, -9 и активации) и в ингибированных компонентах ERK.

Выводы. Мы показали, что апоптоз-индуцирующие концентрации SA активируют p38 MAPK каскад и что эта реакция может влиять на индукцию апоптоза SA в человеческих β -клетках NES2Y поджелудочной железы. Тем не менее его участие, возможно, не играет ключевую роль. Вполне вероятно существование активного взаимодействия между p38 MAPK каскадом и компонентами ERK пути торможения в клетках NES2Y. Таким образом, ингибирование ERK каскада p38 MAPK не имеет столь важного значения для SA-индуцированного апоптоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

p38 MAPK; ERK; жирные кислоты; бета-клетки поджелудочной железы; апоптоз; NES2Y.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Эта работа была проведена при поддержке исследовательских проектов GAUK 1270213, UNCE 204015 и PRVOUK P31 из Карлова университета в Праге, Чехия.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662514-16

RENAL DYSFUNCTION MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AFTER KIDNEY OR SIMULTANEOUS KIDNEY-PANCREAS TRANSPLANTATION

A. Glazunova¹, L. Nikankina, A. Il'in,
M. Shamkhalova¹, G. Musaeva², M. Shestakova^{1,2},
Y. Moysyuk³, I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Objective. To examine kidney transplant dysfunction markers in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) after kidney transplantation (KT) and simultaneous kidney-pancreas transplantation (SPK).

Material and methods. The study included 20 patients after successful SPK (group 1) and 41 patients after KT (21 received insulin pump therapy (group 2), 20 — multiple daily injections

Table 1. Renal transplant dysfunction markers

Parameters	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
TGF b1 (serum, pg/ml)	32999 [24514; 3917]	24473 [21752; 33330]	25139 [11367; 2862]	26986 [17347; 4266]
VEGF A (serum, pg/ml)	471,9 [296; 530,6] [#]	407,6 [301,6; 522,2] [#]	226,6 [177,8; 367,4]	467,4 [288,3; 474,8]
CYS C, (serum, ng/ml)	1047 [985; 1295] ^{*∞}	1252,9 [1151; 1540] ^{*∞}	1113,32 [986; 1257] [§]	728,8 [592,9; 765,3]
Osteopontin (serum, ng/ml)	3,51 [2,7; 4,9] ^{*∞}	4,28 [2,8; 8,2] [∞]	4,71 [3,6; 12,7] [§]	2,86 [2,2; 3,1]
MMP-9 (urine, ng/ml)	1,15 [1,1; 1,7]	1,30 [1,2; 1,9] [#]	1,10 [0,9; 1,3]	1,22 [1,0; 1,3]
IP-10 (urine, ng/ml)	17,83 [17,32; 18,36]	17,83 [17,32; 18,36]	18,36 [17,83; 18,90]	18,36 [17,83; 18,90]
CYS C (urine, ng/ml)	10407 [5812; 16306]	15574 [7518; 28397]	13329 [7006; 24624]	14701 [3643; 26666]
Podocin (urine, ng/ml)	0,41 [0,18; 0,51] [#]	0,49 [0,26; 0,69]	0,56 [0,38; 0,79] [§]	0,36 [0,1; 0,51]
Nephrin (urine, ng/ml)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,07]	0,07 [0,0; 0,1]
KIM-1 (urine, ng/ml)	211,8 [83,3; 368,4]	314,9 [152,1; 508,6]	338,7 [191,3; 594,0]	359,2 [204,4; 494,5]
NGAL (urine, ng/ml)	2,4 [1,7; 6,7] [*]	7,8 [2,8; 14,5] [∞]	2,9 [1,8; 12,0] [§]	2,3 [1,7; 7,3]

* — $p < 0,01$ (1–2); [#] — $p < 0,01$ (1,2–3); [∞] — $p < 0,01$ (1,2–4); [§] — $p < 0,01$ (3–4).

of insulin (group 3). Post transplantation period at the time of inclusion in the KT group was 8 months [7; 8], in SPK-11 months [8; 18]. The control group consisted of 15 patients with DM1 without diabetic nephropathy (group 4). Sex, age and duration of T1DM were comparable. Donors of SPK were younger than KT: 29 [25; 33] vs 46 [30; 51] years $p < 0,01$ and transplant cold ischemia time was less 8 [7; 10] vs 11,5 [1; 17] hours respectively, $p < 0,01$. After 9 months of observation biomarkers of dysfunction of renal transplant: Cystatin C (serum, urine); NGAL, KIM-1, podocin, nephrin, IL-18, IP-10 (urine), TGF- β 1, MMP-9, VEGF-A, Osteopontin — (OPN) (serum) were defined.

Results. the level of GFR in patients after transplantation was C2 stage, albuminuria A1 of chronic kidney disease. In the group of patients with T1DM after successful SPK and KT revealed a significant increase in markers of renal dysfunction (cystatin C (serum), NGAL, Podocin, OPN) compared with the control group despite of carbohydrate metabolism compensation (Tabl. 1). High level and a negative associated of blood cystatin C with GFR ($r = -0.36$; $p < 0.05$) and positive with albuminuria ($r = 0.40$; $p < 0.05$), as well as a direct link of podocin urine-with blood creatinine ($r = 0.35$; $p < 0.05$) and NGAL with albuminuria ($r = 0.35$; $p < 0.05$) in recipients after transplantation were defined. Association between podocin with MMP-9 ($r = 0.46$; $p < 0.05$) and NGAL ($r = 0.33$; $p < 0.05$) indicated correlation of stress factors of renal microstructures in posttransplantation patients.

Conclusion. High levels of renal graft dysfunction biomarkers in the examined patients (including those after SPK) show

the persistence of damage to the microstructures with stable graft function and demonstrate the need to control all factors in the preservation of renal function.

KEYWORDS

Kidney transplant dysfunction markers; diabetes mellitus type 1; kidney transplantation; simultaneous kidney-pancreas transplantation.

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ИЛИ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.М. Глазунова¹, Л.В. Никанкина¹,
А.В. Ильин¹, М.Ш. Шамхалова¹, Г.М. Мусаева²,
М.В. Шестакова^{1,2}, Я.Г. Мойсюк³, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель — исследовать ранние маркеры дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом

Таблица 1. Сравнение маркеров дисфункции почечного трансплантата у больных с СД1 после трансплантации

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
TGF b1 (serum, pg/ml)	32999 [24514; 3917]	24473 [21752; 33330]	25139 [11367; 2862]	26986 [17347; 4266]
VEGF A (serum, pg/ml)	471,9 [296; 530,6] [#]	407,6 [301,6; 522,2] [#]	226,6 [177,8; 367,4]	467,4 [288,3; 474,8]
CYS C, (serum, ng/ml)	1047 [985; 1295] ^{*∞}	1252,9 [1151; 1540] ^{*∞}	1113,32 [986; 1257] [§]	728,8 [592,9; 765,3]
Osteopontin (serum, ng/ml)	3,51 [2,7; 4,9] ^{*∞}	4,28 [2,8; 8,2] [∞]	4,71 [3,6; 12,7] [§]	2,86 [2,2; 3,1]
MMP-9 (urine, ng/ml)	1,15 [1,1; 1,7]	1,30 [1,2; 1,9] [#]	1,10 [0,9; 1,3]	1,22 [1,0; 1,3]
IP-10 (urine, ng/ml)	17,83 [17,32; 18,36]	17,83 [17,32; 18,36]	18,36 [17,83; 18,90]	18,36 [17,83; 18,90]
CYS C (urine, ng/ml)	10407 [5812; 16306]	15574 [7518; 28397]	13329 [7006; 24624]	14701 [3643; 26666]
Podocin (urine, ng/ml)	0,41 [0,18; 0,51] [#]	0,49 [0,26; 0,69]	0,56 [0,38; 0,79] [§]	0,36 [0,1; 0,51]
Nephrin (urine, ng/ml)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,07]	0,07 [0,0; 0,1]
KIM-1 (urine, ng/ml)	211,8 [83,3; 368,4]	314,9 [152,1; 508,6]	338,7 [191,3; 594,0]	359,2 [204,4; 494,5]
NGAL (urine, ng/ml)	2,4 [1,7; 6,7] [*]	7,8 [2,8; 14,5] [∞]	2,9 [1,8; 12,0] [§]	2,3 [1,7; 7,3]

* — $p < 0,01$ (1–2); [#] — $p < 0,01$ (1,2–3); [∞] — $p < 0,01$ (1,2–4); [§] — $p < 0,01$ (3–4).

1-го типа (СД1) после трансплантации почки (ТП) и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПЖиП).

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов после успешно проведенной СТПЖиП (гр1) и 41 пациент после ТП: (из них — 21 получал помповую инсулинотерапию (2-я группа), 20 — многократные инъекции инсулина (3-я группа). Посттрансплантационный период на момент включения пациентов с ТП 8 мес [7; 8], группы с СТПЖиП 11 мес [8; 18]. Контрольную группу составили 15 пациентов с СД1 без диабетической нефропатии (4-я группа). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и длительности СД1. Доноры СТПЖиП были моложе по сравнению с ТП 29 [25; 33] vs 46 [30; 51] лет $p<0,01$ и с меньшим временем холодовой ишемии 8 [7; 10] vs 11,5 [1; 17] ч ($p<0,01$). Через 9 мес наблюдения были определены основные биомаркеры дисфункции нефротрансплантата с помощью стандартных наборов: Цистатин С (сыворотка, моча); NGAL, KIM-1, Подоцин, Нефрин, IL-18 (моча), TGF- β 1 MMP-9, VEGF-A, Остеопонтин (сыворотка крови).

Результаты. Уровень СКФ у пациентов после трансплантации соответствовал стадии С2, альбуминурия категории А1 хронической болезни почек. В группе пациентов после успешно проведенной СТПЖиП выявлено значимое повышение маркеров почечной дисфункции (Цистатин С, NGAL, Подоцин, Остеопонтин) в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$) независимо от компенсации углеводного обмена (табл. 1). Определены высокий уровень и отрицательная связь Цистатина С крови с СКФ ($r=-0,36$; $p<0,05$) и положительная с альбуминурией ($r=0,40$; $p<0,05$), а также прямая связь Подоцина мочи с креатинином крови ($r=0,35$; $p<0,05$) и NGAL — с альбуминурией ($r=0,35$; $p<0,05$) у реципиентов после трансплантации, свидетельствующая о сопряженности факторов стресса почечных микроструктур у посттрансплантационных пациентов.

Выводы. Высокий уровень биомаркеров дисфункции почечного трансплантата у обследованных пациентов (включая лиц после СТПЖиП) отражает персистирование процесса повреждения микроструктур трансплантата при стабильной его функции и свидетельствует о необходимости управления всеми факторами сохранения функции почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Маркеры дисфункции почечного трансплантата; сахарный диабет 1 типа; трансплантация почки; сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662516-17

EVALUATION OF VIBRATION SENSITIVITY VIOLATION AS EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

A. Sosedkova, Y. Dydyshka

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus Republic

Distal sensorimotor polyneuropathy (DSPN) is a severe complication and the most common form of peripheral neuropathies in patients with type 2 diabetes (T2D). Nowadays,

interest in the DSPN has increased significantly due to the increase of incidence of T2D, as well as the severity of its clinical manifestations.

This study aimed to assess the prevalence of DSPN in patients with T2D using Vibratip device as an alternative test for early diagnosis of vibration perception disorders.

Material and methods. This study was a cross sectional observational design. Height, weight, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure measured according to standard protocol. The information about T2D duration and treatment, diabetic complications, concomitant diseases and its treatment, data about laboratory parameters (level of HbA_{1c} during the last six months, total cholesterol and triglycerides) collected from local database. All participants examined with Vibratip on both feet. Vibratip is new device using standardized vibration for DSPN detection. Vibratip is applied to the patients feet, testing two sites on both feet (1st metatarsal head on the plantar surface and hallux pump) - once whilst non-vibrating and once whilst vibrating and the patients (with their eyes closed) is asked to indicate when they feel the vibration.

Results. 2757 women and 1546 men aged 22–89 years selected from the six regions of the Republic of Belarus and Minsk-city. Among the 4303 subjects 7.78% (n=335) took place in this study aged less than 45 years (young patients), 65.4 % (n=2814) aged 45–65 years and 26.49% (n=1140) aged more than 65 years old. Average age was 59 ± 10.4 ; average body mass index (BMI) — 32.2 ± 5.6 kg/m². Participants with normal body mass index composed 9.02% (n=388), participants with superfluous body mass and obesity — 91% (n=3915). 710 (16.5%) participants were smoking, 2649 (61 %) suffered from high blood pressure. The most participants 1428 (33%) were treated by statins compared with fibrates 131 (3%). In patients with clinical symptoms of DSPN more often was pain (in 775 cases — 18.0%), burning (in 775 cases — 16.4%), numbness (in 1144 cases — 26.6%), feeling of pins and needles (in 921 cases — 21.4%) and feeling of electric shock (in 235 cases — 5.5%). In patients with vibration sensitivity disorders were subjects with previous diagnosis of DSPN 1813 (42.13%) and subjects without previous diagnosis of DSPN 850 (19.75%). Amount subjects with asymptomatic vibration sensitivity disorder without clinical symptoms DSPN was 1640 (38.12%).

Conclusions. In 20% of patients T2D with impaired vibration sensitivity, established with the device Vibratip, defined pre-clinical stage of DSPN. Given the ease of use of the device Vibratip advisable its use as a screening method for early diagnosis of DSPN in clinical practice.

KEYWORDS

Distal sensorimotor polyneuropathy; type 2 diabetes; Vibratip device.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В КАЧЕСТВЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

A. Соседкова, Ю. Дыдышко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Дистальная сенсомоторная полинейропатия (ДСПН) является тяжелым осложнением и наиболее распростра-

ненной формой периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В настоящее время интерес к ДСПН значительно возрос в связи с увеличением частоты СД2 и тяжестью его клинических проявлений.

Цель исследования — оценка распространенности ДСПН у пациентов с СД2 с использованием устройства Вибратип в качестве альтернативного теста для ранней диагностики расстройств восприятия вибрации.

Материал и методы. Проведено скрининговое одномоментное исследование. Рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), систолическое и диастолическое артериальное давление оценены согласно стандартному протоколу. Информация о длительности СД и лечении диабетических осложнений, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии, данные о лабораторных показателях (уровень HbA_{1c} в течение последних 6 мес, общего холестерина и триглицеридов) собраны из локальной базы данных. Всем участникам приведен осмотр обеих ног с использованием прибора Вибратип.

Вибратип — новое устройство, представляющее собой постоянный источник мягкой вибрации для оценки вибрационной чувствительности стоп пациента с СД. Вибратип применяется к подошвенной поверхности обеих стоп пациентов на двух участках (область головки 1-й плюсневой кости и верхушка большого пальца стопы). Исследование проводится в каждой точке 2 раза — с вибрацией и без. Пациента просят закрыть глаза и указать, когда он чувствует вибрацию.

Результаты. Обследованы 2757 женщин и 1546 мужчин в возрасте 22–89 лет, отобранных из шести регионов Республики Беларусь и Минска. Лица в возрасте менее 45 лет (молодые пациенты) составили 7,78% ($n=335$), в возрасте 45–65 лет — 65,4% ($n=2814$) и в возрасте более 65 лет — 26,49% ($n=1140$), средний возраст обследованных — $59 \pm 10,4$ года. Значение ИМТ составило $32,2 \pm 5,6$ кг/м², при этом нормальный ИМТ выявлен у 9,02% ($n=388$) участников, избыточная масса тела и ожирение — у 91% ($n=3915$) участников. 16,5% (710) обследованных курили, 61% (2649) имели высокое артериальное давление. Преимущественно пациенты получали статины — 33% (1428), фибраты — только 3% (131). У пациентов с клиническими проявлениями ДСПН среди симптомов преобладала боль — у 18,0% (775) обследованных. Также имели место жжение — у 16,4% (775) обследованных, онемение — у 26,6% (1144), покалывания — у 21,4% (921), ощущение удара электрическим током — у 5,5% (235). Среди пациентов с нарушениями вибрационной чувствительности только 1813 (42,13%) человек имели ранее выявленную ДСПН, а у 850 (19,75%) пациентов полинейропатия не была диагностирована на момент исследования. Количество пациентов без нарушения вибрационной чувствительности и клинических симптомов нейропатии составило 1640 (38,12%) человек.

Выводы. У 20% пациентов с СД2 с нарушениями вибрационной чувствительности, выявленными устройством Вибратип, определены доклинические стадии ДСПН. Учитывая простоту использования прибора Вибратип целесообразно его применение в качестве скринингового метода ранней диагностики ДСПН в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Дистальная сенсомоторная полинейропатия; сахарный диабет 2-го типа; устройство Вибратип.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662517-18

SERUM BUT NOT SALIVARY CORTISOL LEVELS ARE INFLUENCED BY DAILY GLYCEMIC OSCILLATIONS IN TYPE 2 DIABETES

L. Scappaticcio, M. Ida Maiorino, E. Della Volpe, O. Casciano, P. Cirillo, M. Caputo, K. Esposito, D. Giugliano, G. Bellastella

Second University of Naples, Naples, Italy

Diurnal salivary and plasma cortisol variations are considered valid expression of circadian cortisol rhythmicity. The aim of this study was to assess the reliability of salivary and plasma cortisol evaluating if glycemia and glycemic oscillations may interfere with their concentration.

Material and methods. Forty-seven type 2 diabetic patients and 31 controls were studied for glycemic profile and diurnal salivary and plasma cortisol variations on two contemporary samples taken at 08:00 a.m. and 11:00 p.m. (Late Night, LN). Glucose variability was evaluated in diabetic patients by considering the standard deviation of blood glucose (BGSD) readings, by calculating the mean amplitude of glycemic excursions (MAGEs) and continuous overlapping net glycemic action (CONGA).

Results. A significant correlation between LN serum cortisol and morning fasting glycemia ($r=0.78$; $p=0.004$) was observed in T2DM group but not in the control group ($r=0.09$; $p=0.74$). While LN serum cortisol significantly correlated with CONGA in diabetic patients ($r=0.50$; $p<0.001$), LN salivary cortisol did not correlate with any indices of glucose variability. Moreover, a highly significant correlation between LN salivary and LN serum cortisol concentrations was found in control group ($r=0.80$; $p<0.001$) but not in diabetic patients ($r=0.07$; $p=0.62$).

Conclusions. This study shows for the first time that late night salivary cortisol may give more information than late night plasma cortisol on the dynamic of adrenal function of type 2 diabetic patients, as it is not significantly influenced by glycemic variations.

KEYWORDS

Salivary and serum cortisol; type 2 diabetes.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ, НО НЕ В СЛЮНЕ ЗАВИСИТ ОТ КОЛЕБАНИЙ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

L. Scappaticcio, M. Ida Maiorino, E. Della Volpe, O. Casciano, P. Cirillo, M. Caputo, K. Esposito, D. Giugliano, G. Bellastella

Second University of Naples, Неаполь, Италия

Введение. Суточные колебания уровня кортизола в плазме и слюне являются отражением его циркадианного ритма. Целью исследования являлось определение досто-

верности измерения кортизола в слюне и плазме, в случае, если уровень гликемии и ее колебания могут оказывать влияние на концентрацию кортизола.

Материал и методы. У 47 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и 31 участника контрольной группы были исследованы гликемический профиль и суточные колебания кортизола в слюне и плазме в двух образцах, взятых в 8.00 и в 23.00. Колебания уровня глюкозы у пациентов с диабетом оценивались с помощью измерения стандартного отклонения уровня глюкозы в крови (BGSD) с помощью расчета средней амплитуды колебаний глюкозы (MAGEs) и продленного параллельного исследования уровня глюкозы (CONGA).

Результаты. В группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдалась значимая корреляция между уровнем вечернего кортизола в сыворотке и гликемией натощак ($r=0,78$; $p=0,004$), в контрольной группе подобной зависимости установлено не было ($r=0,09$; $p=0,74$). В то время как уровень вечернего кортизола в сыворотке имел

значимую корреляцию с CONGA у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($r=0,50$; $p<0,001$), уровень вечернего кортизола в слюне не коррелировал ни с одним индексом вариабельности гликемии. Кроме этого, значимая выраженная корреляция была обнаружена в контрольной группе между уровнем вечернего кортизола в слюне и уровнем вечернего кортизола в сыворотке ($r=0,80$; $p<0,001$), однако подобной корреляции не было обнаружено в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Выводы. В этом исследовании впервые продемонстрировано, что уровень вечернего кортизола в слюне может быть более информативен для оценки функции надпочечников у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, чем уровень вечернего кортизола в сыворотке, в связи с тем, что его уровень не зависит от суточных колебаний гликемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Кортизол в слюне и сыворотке; сахарный диабет 2-го типа.

Session 2: Pediatric endocrinology

Секция 2: Детская эндокринология

doi: 10.14341/probl201662519

VITAMIN D STATUS IN INFANTS DURING THE FIRST 9 MONTHS OF AGE AND ITS EFFECT ON GROWTH AND OTHER BIOCHEMICAL MARKERS: A PROSPECTIVE COHORT STUDYM. Gutch¹, S. Kumar¹, U.K. Mandal²¹King George's Medical College, Lucknow, India²LLRM Medical College, Meerut, India

Background and aim. We planned this prospective cohort study in term newborn babies, with the objective to determine the incidence of vitamin D deficiency in infancy and to determine the level of vitamin D which triggers the physiological PTH axis of the body so as to differentiate truly deficient from sufficient vitamin D status.

Material and methods. 96 participants at birth were enrolled and followed up till 9 months of age. Serum 25OHD was estimated in cord blood at birth and at 14±1 weeks of life. 77 participants were followed up at 9 months for estimation of serum 25OHD, PTH, Alkaline phosphatase (ALP), calcium and phosphorus. Vitamin D deficiency was defined as serum 25OHD <15 ng/mL as per USIOM guidelines.

Results. Serum 25OHD levels at 9 months of age (15.78±8.97 ng/mL) were significantly increased in comparison to the level of 3 months of age (14.04±7.10 ng/mL) and at birth (8.94±2.24 ng/mL). At birth all the participants (77) were deficient in 25OHD levels. It was found that 16/94 (17%) and 19/77 (24.7%) participants at 3 and 9 months of age respectively became vitamin D sufficient without any vitamin D supplementation. There was a significant inverse correlation between serum 25OHD and PTH concentration ($r=-0.522$; $p<0.001$), serum 25OHD and ALP ($r=-0.501$; $p<0.001$). It was found that reduction in serum vitamin D level to below 10.25 ng/mL results in surge of serum PTH.

Conclusion. Vitamin D deficiency is common from birth to 9 months of age but incidence decreases spontaneously even without supplementation. Also large number of babies may be falsely labelled as vitamin D deficient with currently followed cutoffs. So a new cutoff for vitamin D deficiency needs to be established for neonates and infants.

KEYWORDS

Vitamin D, Growth and Development, Biochemical Markers.

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 9 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РОСТ И ДРУГИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕM. Gutch¹, S. Kumar¹, U.K. Mandal²¹Медицинский колледж короля Георга, Лакхнау, Индия²Медицинский колледж LLRM, Мирут, Индия

Цель. Мы планировали это проспективное исследование у новорожденных с целью определения частоты де-

фицита витамина D в грудном возрасте, а также определения уровня витамина D, который вызывает физиологические пики паратгормона, чтобы отличить истинный дефицит от достаточного уровня витамина D.

Материал и методы. В исследование были включены 96 новорожденных, период наблюдения составил 9 мес. Уровень 25OHD в сыворотке оценивался в пуповинной крови при рождении и в 14±1 нед жизни. 77 участников находились под наблюдением в течение 9 мес для оценки уровней 25OHD, паратгормона, щелочной фосфатазы, кальция и фосфора в сыворотке. Дефицит витамина D был установлен при уровне 25OHD <15 нг/мл в соответствии с рекомендациями US IOM.

Результаты. Концентрация 25OHD в сыворотке в 9-месячном возрасте (15,78±8,97 нг / мл) были значительно выше по сравнению с уровнем в 3-месячном возрасте (14,04±7,10 нг/мл) и при рождении (8,94±2,24 нг/мл). На момент рождения у всех участников (77) был диагностирован недостаток уровня 25OHD. Было установлено, что у 16/94 (17%) и 19/77 (24,7%) участников на 3-й и 9-й месяцы соответственно нормализовался уровень витамина D без лечения. Выявлена четкая обратная связь между уровнем 25OHD и концентрацией паратгормона ($r=-0,522$; $p<0,001$), и уровнями 25OHD и щелочной фосфатазы ($r=-0,501$; $p<0,001$). Было установлено, что снижение концентрации витамина D в сыворотке ниже 10,25 нг/мл приводит в всплеску содержания паратгормона.

Выводы. Дефицит витамина D от рождения до 9-месячного возраста является часто встречающимся состоянием, однако заболеваемость спонтанно снижается даже без лечения. Кроме того, дефицит витамина D может быть ошибочно установлен у большого количества детей при использовании современных норм диагностики. Таким образом, для новорожденных и младенцев должны быть установлены новые критерии диагностики дефицита витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Витамин D, рост и развитие, биохимические маркеры.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662519-20

THE EFFECT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON THE SEVERITY AND COURSE OF MANIFESTATION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

N. Zohrabyan, S. Hakobyan, S. Hakobyan, Y. Aghajanova

Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

Background. As a hormone, vitamin D is involved in a number of processes (normal brain formation, anticancer effect, cardioprotection effect, immune defense, etc.). In diabetes mellitus type 1 several genetic and epidemiologic factors have been recognized. There is some epidemiologic evidence that

decreased vitamin D level in pregnancy or early childhood may be associated with diabetes risk, but the evidence is not yet conclusive. Low level of vitamin D has also been shown to have negative effect in beta-cells function. In our work the influence of vitamin D deficiency on the gravity of manifestation of type 1 diabetes in children was estimated.

Aim. To discover vitamin D deficiency and its effect on glycaemic control in newly diagnosed type 1 diabetic children in Armenia.

Material and methods. Newly diagnosed type 1 diabetic children were investigated ($n=74$). In all children the level of vitamin D and glycohemoglobin on the 4th day of diagnosis were evaluated. Vitamin D normal range lies between 13–67 ng/L.

Results. There were 51.35% ($n=38$) boys and 48.65% ($n=36$) girls by sex distribution. Distribution by age groups was as following: 0–4 years, $n=14$, 5–9 years, $n=23$, 10–14 years, $n=32$ and 15–17 years, $n=5$. Vitamin D deficiency was found in 58,11% patients ($n=43$). By age groups vitamin D deficiency was as following: 0–4 years — 78,55% ($n=9$), 5–9 years — 47,83% ($n=11$), 10–14 years — 62,5% ($n=20$), 15–17 years — 60% ($n=3$). In 78,38% of cases ($n=58$) there was ketoacidosis on admission, and in 21,62% ($n=16$) — only ketosis. Moreover, vitamin D deficiency predominantly was met in the group of ketoacidosis cases ($n=39$, 67,24%), and in the ketosis group deficiency was seen only in 4 (25%) patients. Average HbA_{1c} was almost the same in the group of vitamin D deficiency and without (9,68 and 9,36% respectively).

Conclusion. Positive correlation between severity of manifestation of disease and vitamin D deficiency have been revealed, and probably vitamin D deficiency has an impact on the further course of diabetes. Therefore it can be suggested to see the level of 25OH vitamin D in all cases of newly diagnosed DMT1, and include the management of vit D deficiency in the protocol of DMT1 treatment.

KEYWORDS

Vitamin D deficiency, type 1 diabetes mellitus in children, ketoacidosis.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ

Н. Зограбян, С. Акопян, С. Акопян, Е. Агаджанова

Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, Ереван, Армения

Введение. Витамин D как гормон вовлечен во многие процессы (нормальное мозговое формирование, противоопухолевый эффект, сердечно-защитный эффект, иммунная защита и т.д.). При сахарном диабете 1-го типа было выявлено несколько генетических и эпидемиологических факторов. Есть некоторые эпидемиологические доказательства, что пониженный уровень витамина D во время беременности или в раннем детстве может быть связан с риском диабета, но доказательства еще не окончательны. Низкий уровень витамина D имеет отрицательный эффект в функции бета-клеток. В нашей работе мы оценили влияние дефицита витамина D и его серьезные последствия в проявлении диабета 1-го типа у детей.

Цель — обнаружить дефицит витамина D и его влияние на гликемический контроль у детей с СД 1-го типа в Армении.

Материал и методы. Исследованы дети с первично выявленным диабетом 1-го типа ($n=74$). У всех детей был

оценен уровень витамина D и гликогемоглобин на 4-й день диагноза. Нормальный диапазон витамина D находится между 13–67 нг/л.

Результаты. 51,35% больных составили мальчики ($n=38$) и 48,65% — девочки ($n=36$). Распределение по возрастной группе следующее: 0–4 года — $n=14$, 5–9 лет — $n=23$, 10–14 лет — $n=32$ и 15–17 лет — $n=5$. Дефицит витамина D был найден у 58,11% ($n=43$) пациентов. Дефицит витамина D по возрастной группе: 0–4 года — 78,55% ($n=9$), 5–9 лет — 47,83% ($n=11$), 10–14 лет — 62,5% ($n=20$), 15–17 лет — 60% ($n=3$). В 78,38% случаев ($n=58$) был ketoacidosis при поступлении и в 21,62% ($n=16$) — только кетоз. Кроме того, дефицит витамина D преобладал в группе ketoacidosis ($n=39$, 67,24%), а в группе кетоза был замечен только у 4 пациентов (25%). Средний HbA_{1c} был 9,68 % в группе с дефицитом витамина D и 9,36% в группе — без дефицита.

Выводы. Положительная корреляция между серьезностью проявления болезни и дефицитом витамина D была обнаружена, и, вероятно, дефицит витамина D влияет на дальнейшее течение сахарного диабета. Поэтому можно предложить определить уровень 25-ОН витамина D во всех случаях недавно диагностированного СД 1-го типа и восполнять дефицит витамина D, включая его в протоколе лечения СД 1-го типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Дефицита витамина D, сахарный диабет 1-го типа у детей, ketoacidosis.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662520-21

SWITCHING FROM INSULIN TO ORAL SULFONYLUREAS IN PATIENTS WITH PERMANENT NEONATAL DIABETES — CASE REPORT

I.E. Herescu¹, L. Mintici¹, M. Purcaru¹, S. Ioacara^{1,2}, S. Fica^{1,2}

¹Elias Emergency Hospital, Bucharest, Romania

²Carol Davila University of Medicine and Pharmacology, Bucharest, Romania

Introduction. Neonatal diabetes is a rare disease and it is frequently caused by a mutation in the KCNJ11 gene, which encodes the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive potassium channel. If the neonatal diabetes is associated with epilepsy and developmental delay, then the diagnosis is of DEND syndrome (developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes).

Aim. To determine which are the best methods of diagnosis and treatment for a child with neonatal diabetes.

Methods and results. We present the case of a 9 years old girl, diagnosed with neonatal diabetes at age 3 months, who was first admitted to our clinic in December 2015 for frequent episodes of hyperglycemia at home and absence seizure lasting 2–4 minutes, suggesting minor epilepsy. The patient was treated with insulin from the moment of diagnosis until age 9 months, then with oral antidiabetic agents until January 2015, when she started again the insulin therapy in the context of persistent hyperglycemia and a level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) of 10.6%. Her physical examination revealed height and weight according to age, with stable vital signs. The labora-

tory findings were all unremarkable, except for blood glucose values of 200–300 mg/dl and HbA1c level of 10.3%. The patient also had moderate mental delay, with an IQ of 66. The genetic testing for neonatal diabetes revealed a heterozygous mutation in *KCNJ11* gene, so the diagnosis was of DEND syndrome. We initiated the treatment with glibenclamide 3.5 mg, 8 tablets/day and we recommended cognitive functions' stimulation with exercises and reading 4–5 hours/day.

Conclusions. The genetic testing for the identification of a mutation in *KCNJ11* gene has an important impact on the therapeutic approach in children with neonatal diabetes, as there is the possibility to replace the insulin therapy with antidiabetic oral agents, therefore improving the quality of life and possibly the epilepsy seizures.

KEYWORDS

Neonatal diabetes, DEND syndrome.

ПЕРЕВОД С ИНСУЛИНА НА ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ ПАЦИЕНТА С ПЕРМАНЕНТНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

I.E. Herescu¹, L. Mintici¹, M. Purcaru¹, S. Ioacara^{1,2}, S. Fica^{1,2}

¹Госпиталь им. Элиас, Будапешт, Румыния

²Carol Davila University of Medicine and Pharmacology, Будапешт, Румыния

Вступление. Неонатальный сахарный диабет (НСД) — редкое заболевание, в большинстве случаев ассоциированное с активирующими мутациями в гене *KCNJ11*, кодирующем КИР6.2 субъединицу АТФ-зависимых К-каналов. Сочетание НСД с эпилепсией и задержкой психомоторного развития получило название DEND-синдром (developmental delay, epilepsy и neonatal diabetes).

Цель исследования — определить наиболее оптимальный метод диагностики и лечения пациента с НСД.

Методы и результаты. Мы приводим описание 9-летней пациентки, страдающей НСД с 3 мес жизни, впервые поступившей в нашу клинику в декабре 2015 г. в связи с частыми эпизодами гипергликемии и судорожными приступами по типу абсансов длительностью от 2 до 4 мин. С момента диагностики заболевания пациентке была назначена инсулинотерапия, которую она получала до 9 мес, затем до января 2015 г. были назначены пероральные сахароснижающие препараты, однако в связи с персистирующей гипергликемией и высоким уровнем гликированного гемоглобина (10,6%) далее вновь была инициирована инсулинотерапия. При осмотре в нашей клинике: рост и масса тела пациентки соответствовали возрасту. При лабораторном обследовании было выявлено повышение уровня гликемии до 200–300 мг/дл и гликированного гемоглобина до 10,3%. Также отмечалась умеренная задержка умственного развития с IQ-66. При молекулярно-генетическом исследовании была выявлена гетерозиготная мутация в гене *KCNJ11*, что позволило диагностировать DEND-синдром и назначить лечение глибенкламидом (3,5 мг) — 8 таблеток в день. Кроме того, были рекомендованы занятия, стимулирующие ментальное развитие, и чтение до 4–5 ч в день.

Выводы. Идентификация мутаций в гене *KCNJ11* у пациентов с НСД позволяет определить тактику дальнейшего ведения таких больных, в частности является осно-

ванием для назначения пероральных сахароснижающих препаратов, что приводит к улучшению качества жизни пациентов и, возможно, оказывает положительное влияние на течение эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Неонатальный сахарный диабет, DEND синдром.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662521-22

SHORT STATURE IN ASSOCIATION WITH CORNELIA DE LANGE SYNDROME — IT IS USEFUL TO ADMINISTER RHGH?

O.A. Petre, I. Gheorghe, A. Albu

Elias Emergency Hospital, Bucharest, Romania

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a very rare genetic disorder that is apparent at birth (congenital). Since children with CdLS are often compared to a typical child's growth rate, many are incorrectly diagnosed.

In the absence of the genotyping, the diagnosis would be clinical: a range of criteria would be required, such as the facial features and criteria related to at least one of the following: development, behaviour or growth. Short-stature associated with CdLS is usually due to GH deficiency or GH resistance. However the response to GH administration in patients with CdLS was reported in a limited number of cases.

We present the case of a female child 4,11 years old referred for endocrinological evaluation of short stature. From her medical history we mention: language delay and a pulmonary valve regurgitation. At the time of evaluation, she presented short stature (–2,32 SDS) with a –3 SDS growth velocity during the past year, bone age was more than 2 years delayed compared to the chronological age (2,5 years), weight and head circumference below 5th percentile for age, synophrys, oral dystrophy, micrognathism and thin upper lip, down-turned corners of mouth, hypertrichosis, pulmonary systolic murmur, partial elbow extension.

Facial findings and criteria met for two major categories confirm the CdLS. The endocrinological evaluation revealed short-stature with GH deficiency based on two GH values below 10 ng/mL during two stimulation tests. The patient began treatment with somatropin 0,04 mg/kg/day and the patient grew 3,5 cm in 6 months (–2,7 SDS for height).

This case suggests that adequate evaluation of patients with CdLS and short stature could identify patients that are good candidate for GH treatment in order to improve final height.

KEYWORDS

Cornelia de Lange syndrome, growth hormone deficiency.

ДЕФИЦИТ РОСТА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С СИНДРОМОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ — ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГР РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

O.A. Petre, I. Gheorghe, A. Albu

Госпиталь им. Элиас, Будапешт, Румыния

Синдром Корнелии де Ланге (СКДЛ) является редким врожденным генетическим заболеванием. Вместе с тем

темпы роста детей больных СКДЛ часто оцениваются в сравнении с темпами роста здоровых детей, что приводит к ошибкам диагностики.

В отсутствии генотипирования диагноз СКДЛ определяется рядом клинических критериев, таких как нарушения строения лицевого черепа и минимум один критерий, относящийся к развитию, поведению или росту. Причиной низкорослости, ассоциированной с СКДЛ, часто является дефицит ГР или резистентность периферических тканей к гормону. Вместе с тем лишь в нескольких исследованиях предоставлены данные о терапевтическом эффекте применения ГР у детей, больных СКДЛ.

В нашей работе представлен случай заболевания СКДЛ девочки 4 лет 11 мес, направленной на обследование к эндокринологу по причине отставания в росте. Из анамнеза известно, что у девочки наблюдаются отставание в речевом развитии и регургитация легочного клапана. На момент осмотра дефицит роста составлял $-2,32\text{SDS}$, скорость роста -3SDS за предыдущий год, отставание костного возраста на 2,5 года от хронологического, масса тела и окружность головы определялись менее 5-й перцентили для соответствующего возраста. Также определялись: синотризм, дистрофия ротовой полости, микрогнатия и тонкая верхняя губа, опущенные уголки рта, гипертрихоз, систолический шум в проекции легочного клапана, частичное переразгибание в локтевом суставе.

Нарушения развития лицевого черепа и наличие двух основных критериев служили подтверждением диагноза СКДЛ. Эндокринологическое обследование выявило низкорослость, сопровождающуюся дефицитом гормона роста (ГР) по данным двух стимуляционных проб с уровнем ГР ниже 10 нг/мл. Пациентке было назначено лечение соматотропином в дозе 0,04 мг/кг/сут, в результате которого отмечалась прибавка роста на 3,5 см за первые 6 мес терапии (скорость роста $-2,7\text{SDS}$).

Данный клинический случай предполагает, что дети со своевременным обследованием и выявлением СКДЛ, сопровождающимся дефицитом роста, являются подходящими кандидатами для терапии препаратами соматотропина с целью улучшения конечного роста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Синдром Корнелия де Ланге, дефицит гормона роста.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662522-23

EFFECT OF SUPPRESSION OF PUBERTY AND CROSS-SEX HORMONE THERAPY ON BONE TURNOVER MARKERS AND BMAD IN TRANSGENDER ADOLESCENTS

M.C. Vlot, D.T. Klink, M. den Heijer, M.A. Blankenstein, J. Rotteveel, A.C. Heijboer

VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Background. Puberty is highly important for the accumulation of bone mass. Bone turnover and bone mineral density can be affected in transgender adolescents when puberty is suppressed by gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa), followed by treatment with cross-sex hormone therapy (CSHT).

Objective. To investigate the effect of GnRHa and CSHT on bone turnover markers (BTMs) and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents.

Material and methods. Thirty four female-to-males (FtMs) and 22 male-to-females (MtFs) were divided into a young and old pubertal group, based on the bone age of 14 years in the FtMs and 15 years in the MtFs. All patients received GnRHa triptorelin. CSHT was prescribed in incremental doses from the age of 16 years. FtMs received testosterone ester mixture and MtFs were treated with 17- β estradiol. BTMs P1NP, osteocalcin and ICTP and the BMD of lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) were measured at three time points. Furthermore, BMAD and Z-scores were calculated.

Results. P1NP and ICTP decreased during GnRHa treatment, indicating decreased bone turnover. Osteocalcin showed an aberrant pattern. A low BMAD Z-score of both FN and LS was observed in the MtFs at start of GnRHa treatment. The decrease in bone turnover upon GnRHa treatment was accompanied by an unchanged BMAD of both FN and LS, however BMAD Z-scores of predominantly the LS decreased. Twenty-four months after CSHT the BTMs P1NP and ICTP were even more decreased. During CSHT BMAD Z-scores increased and returned towards normal, especially of the LS.

Conclusion. Suppressing puberty by GnRHa leads to a decrease of BTMs in transgender adolescents. The increase of BMAD and BMAD Z-scores predominantly in the LS as a result of treatment with CSHT is accompanied by decreasing BTM concentrations after 24 months of CSHT. Therefore, the added value of evaluating BTMs seems to be limited and DEXA-scans remain important in follow-up of transgender adolescents.

KEYWORDS

Bone turnover, BMAD, transgender, adolescence, GnRHa, cross-sex hormones.

ВЛИЯНИЕ ПОДАВЛЕНИЯ ПУБЕРТАТА И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И BMAD У ТРАНСГЕНДЕРНЫХ ПОДРОСТКОВ

M.C. Vlot, D.T. Klink, M. den Heijer, M.A. Blankenstein, J. Rotteveel, A.C. Heijboer

Университетский медицинский центр Амстердама, Амстердам, Нидерланды

Введение. Пубертат является очень важным периодом в процессе формирования костной массы. Процессы ремоделирования и формирования минеральной плотности костной ткани у трансгендерных подростков могут быть изменены на фоне проводимой терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa), а также на фоне заместительной гормональной терапии (CSHT).

Цель исследования — изучить влияние терапии GnRHa и CSHT на маркеры ремоделирования (BTMs) и формирования минеральной плотности костной ткани (BMAD) у трансгендерных подростков.

Материал и методы. 34 женщины-мужчина (FtMs) и 22 мужчины-женщина (MtFs) были разделены на группы раннего и позднего пубертатного периода, согласно костному возрасту, в 14 лет у FtMs и 15 лет у MtFs. Все пациенты получали терапию трипторелин GnRHa. CSHT была назначена в возрастающей дозе от настоящего возраста до

16 лет. FtMs получали смесь сложных эфиров тестостерона и MtFs получали 17- β -эстрадиол. Было проведено трехкратное определение BTMs P1NP, остеокальцина, ICTP и BMD поясничного отдела позвоночника (LS) и шейки бедра (FN). Также были определены BMAD и Z-критерий.

Результаты. P1NP и ICTP снизились во время проведения терапии GnRHа, замедлились процессы формирования костной ткани. Также заметно изменились показатели Остеокальцина. По данным BMAD на момент старта терапии GnRHа в группе MtFs выявлено снижение Z-критерия во всех исследуемых отделах (FN, LS). На фоне терапии GnRHа отмечено замедление процессов ремоделирования костной ткани, тогда как по данным BMAD изменений в FN и LS не выявлено. Однако в LS наблюдалось снижение Z-критерия. При динамическом осмотре через 24 мес после старта CSHT было выявлено

более выраженное снижение BTMs, P1NP и ICTP. Во время проведения CSHT по данным BMAD выявлено повышение Z-критерия, а в некоторых случаях, даже возвращение в норму, наиболее выраженные изменения наблюдались в LS.

Выводы. Задержка пубертатного периода на фоне терапии GnRHа приводит к снижению BTM у трансгендерных подростков. Увеличение BMAD и BMAD Z-критерия, особенно в LS отделе, рассматривался как результат Терапии CSHT, при этом сопровождается снижением BTM через 24 мес. Проведение денситометрии и BTMS является весьма важным диагностическим методом эффективности терапии у трансгендерных подростков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ремоделирование костной ткани; минеральная плотность костной ткани, транссексуализм, подростковый возраст, GnRHа; заместительная гормональная терапия.

Session 3: Diabetes and Cardiovascular system

Секция 3: Диабет и сердечно-сосудистая система

doi: 10.14341/probl201662524-25

THE IMPACT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

A.A. Baranova¹, I.G. Pochinka¹, L.G. Strongin¹,
M.I. Dvornikova², K.N. Jurkova²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²Nizhny Novgorod region City Clinical Hospital №13, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Background. Acute decompensated heart failure (ADHF) is one of the most common cause for hospital admission in elderly patients. It is well known type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the factors that worsens the prognosis of patients hospitalized with ADHF. The impact of T2DM on the further course of the disease after discharge requires study.

Aim — to assess the impact of T2DM on five-year survival for ADHF patients.

Material and methods. The study of the hospital register of acute decompensated heart failure (ADHF) was performed. The register contains 735 consecutively admitted ADHF patients for 2010—2011. Median follow-up was 1790 days.

Results. 254 patients (35% of the cohort) suffered from T2DM. Diabetic patients' average age was 70±9 years, nondiabetic ADHF patients age was 68±12 ($p=0.04$, Student's t -test). Women accounted for 66% of the T2DM patients vs. 45% of nondiabetic ADHF patients ($p<0.001$ Pearson Chi-square). In the T2DM group atrial fibrillation was less common (37% vs. 51%; $p<0.001$, Pearson Chi-square), chronic obstructive pulmonary disease was also less common (23% vs. 34%; $p=0.003$, Pearson Chi-square). T2DM patients were characterized by more frequent hypertension (89% vs 79%; $p<0.001$, Pearson Chi-square) and obesity (50% vs. 27%; $p<0.001$, Pearson Chi-square). The initial creatinine level was higher in the T2DM group (114±67 vs. 102±51 mmol/l; $p=0.009$, Student's t -test). Insulin was administered to 34% of diabetic patients. The other T2DM patients received oral hypoglycemic therapy. Hospital ADHF mortality rate in T2DM group was 10.2% (26 patients) versus 6.0% (29 patients); $p=0.04$ (Pearson Chi-square). Multivariate analysis was performed: the presence of type 2 diabetes increased the risk of death during the index hospitalization due to ADHF by 2.0 times (OR 2.0, 95% CI 1.1—3.6; $p=0.03$, logistic regression). Re-hospitalization due to ADHF over the next 18 months was higher in T2DM patients: 22% (51 cases) vs. 16% (74 cases); $p=0.06$ (Pearson Chi-square). 18-month T2DM patients survival rate was 0.69 vs. 0.77 ($p=0.03$, Kaplan—Meier). The presence of T2DM increased the risk of death within 18 months 1.4-fold ($p=0.04$, Cox regression). 165 (65%) T2DM patients died over 5 years vs. 278 (58%) nondiabetic patients, the survival curves differed significantly ($p=0.03$, Kaplan—Meier). In the Cox model, the presence of type 2 diabetes increased the risk of death within 5 years 1.2-fold ($p=0.03$). The study of the causes of death (total 443 cases) revealed that in T2DM group 52% of outcomes happened due to progression of heart failure. In the absence of diabetes, only 41% of outcomes related to the progression of heart failure ($p=0.03$, Pearson Chi-square).

Conclusions. Diabetes can be considered frequent concomitant state in acute decompensated heart failure patients (up to 35% of cases). Diabetes increased demand of re-hospitalization due to heart failure over 18 months. T2DM is an independent risk factor for death during the index hospitalization and over the next 18 months and 5 years (increasing the risk of death 1.2—2.0-fold)

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus, acute decompensated heart failure.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

A.A. Баранова¹, И.Г. Починка¹, Л.Г. Стронгин¹,
М.И. Дворникова², К.Н. Юркова²

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

²ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница №13, Нижний Новгород, Российская Федерация

Актуальность. Острая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ОД-ХСН) является одной из наиболее частых причин госпитализации у пожилых пациентов. Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из факторов, ухудшающих прогноз больных, госпитализированных с ОД-ХСН. Влияние СД2 на дальнейшее течение заболевания после выписки требует изучения.

Цель исследования — оценить влияние СД2 на 5-летнюю выживаемость для пациентов с ОД-ХСН.

Материал и методы. Проведен анализ госпитального регистра острой декомпенсации ХСН (ОД-ХСН), включающего 735 последовательно поступивших пациентов в Городскую клиническую больницу №13 (Нижний Новгород) в течение 2010—2011 гг. Медиана наблюдения составила 1790 дней.

Результаты. Из 735 пациентов, госпитализированных с ОД-ХСН, 254 (35%) страдали СД2. На момент индексной госпитализации возраст больных СД2 составил 70±9 лет, без СД2 — 68±12 ($p=0.04$). Женщины составили 66% больных в группе СД2 против 45% без сахарного диабета ($p<0.001$). 34% больных СД2 получали инсулинотерапию. Госпитальная летальность при ОД-ХСН в группе СД2 составила 10,2% против 6,0% без сахарного диабета ($p=0.04$). При многофакторном анализе наличие СД2 увеличивало риск смерти в течение индексной госпитализации по поводу ХСН в 2,0 раза ($p=0.03$). В течение ближайших 18 мес пациенты с СД2 чаще нуждались в повторной госпитализации по поводу ОД-ХСН (22% больных против 16%; $p=0.06$), 18-месячная выживаемость составила при СД2 0,69 против 0,77 ($p=0.03$). В модели Кокса наличие СД2 увеличивало риск смерти в течение 18 мес в 1,4 раза ($p=0.04$). Спустя 5 лет в группе СД2 скончались 165 (65%) пациентов, в группе без СД2 — 278 (58%), кривые выжи-

ваемости разошлись достоверно ($p=0,03$). В модели Кокса наличие СД2 увеличивало риск смерти в течение 5 лет в 1,2 раза ($p=0,03$). При анализе причин смерти (всего 443 случаев) выяснилось, что в группе больных СД2 52% исходов обусловлено прогрессированием ХСН, при отсутствии СД2 только 41% исходов связаны с прогрессированием ХСН ($p=0,03$).

Выводы. СД2 можно считать частым сопутствующим состоянием при ОД-ХСН (до 35% случаев). СД2 увеличивает риск повторной госпитализации вследствие сердечной недостаточности в течение 18 мес. СД2 является независимым фактором риска смерти как в течение индексной госпитализации, так и в течение следующих 18 мес и 5 лет (увеличение риска смерти 1,2—2,0 раза).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сахарный диабет 2-го типа, острая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность.



doi: 10.14341/probl201662525-26

CLINICAL CORRELATES OF THROMBODYNAMICS IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME: THE IMPACT OF INSULIN RESISTANCE

I.Y. Pchelin¹, N.V. Hudiakova^{1,2}, A.N. Shishkin¹

¹Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

Background. Hypercoagulation is one of the cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome (MS). It results from various factors including hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, non-enzymatic glycation of proteins etc.

The aim — of this study was to assess clinical correlates of thrombodynamics in insulin resistant and non insulin resistant men with metabolic syndrome.

Material and methods. We investigated 79 patients with MS diagnosed in accordance with IDF criteria (2009). The main group consisted of 44 men with MS including insulin resistance. The control group consisted of 35 men with MS not including insulin resistance. In addition to routine clinical tests we performed thrombodynamics assay and measured serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and homocysteine. Mann—Whitney U-test and Spearman's correlation coefficient (rs) were used for statistical analysis.

Results. There was no significant difference between thrombodynamics parameters, ADMA and homocysteine levels between the two groups. In both groups thrombodynamics parameters had no correlations with body mass index, hemoglobin level, platelet count and serum ADMA level. In patients with insulin resistance clot density correlated positively with serum level of C-reactive protein ($rs=0.621$; $p=0.007$); average and initial rates of clot growth correlated positively with homocysteine level ($rs=0.539$; $p=0.017$, and $rs=0.554$; $p=0.014$, respectively). In patients with insulin resistance clot density and rates of clot growth were not interrelated with the above mentioned parameters.

Conclusions. The results of the study suggest that insulin resistant men with MS are characterized by clinical correlates

between thrombodynamics parameters, homocysteine and C-reactive protein levels while patients without insulin resistance have other, unestablished determinants of clot density and rates of clot growth.

KEYWORDS

Hypercoagulation, metabolic syndrome, insulin resistance.

КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОДИНАМИКИ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

И.Ю. Пчелин¹, Н.В. Худякова^{1,2}, А.Н. Шишкин¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обоснование. Гиперкоагуляция является одним из факторов, обуславливающих высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Она развивается в силу различных причин, включая гипергомоцистеинемию, эндотелиальную дисфункцию, неферментативное гликирование белков и т.д.

Цель исследования — оценка клинических корреляций показателей тромбодинамики у мужчин с метаболическим синдромом в случае наличия и отсутствия инсулинорезистентности.

Материал и методы. Обследовали 79 пациентов с МС, диагностированным в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2009). Основная группа включала 44 инсулинорезистентных пациента с МС. Контрольная группа включала 35 мужчин с МС без инсулинорезистентности. Помимо оценки стандартных клинико-лабораторных показателей, мы исследовали показатели тромбодинамики и сывороточные уровни асимметричного диметиларгинина (ADMA) и гомоцистеина. Для статистического анализа использовались критерий Манна—Уитни и коэффициент корреляции Спирмена (rs).

Результаты. Значимых межгрупповых различий по показателям тромбодинамики, уровню ADMA и гомоцистеина выявлено не было. В обеих группах параметры тромбодинамики не коррелировали с индексом массы тела, уровнем гемоглобина, количеством тромбоцитов и сывороточной концентрацией ADMA. У пациентов с инсулинорезистентностью плотность сгустка положительно коррелировала с уровнем С-реактивного белка ($rs=0,621$; $p=0,007$), а средняя и начальная скорость роста сгустка — с уровнем гомоцистеина ($rs=0,539$; $p=0,017$ и $rs=0,554$; $p=0,014$ соответственно). У пациентов без инсулинорезистентности плотность сгустка и показатели скорости роста сгустка не коррелировали с вышеуказанными параметрами.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у инсулинорезистентных мужчин с МС показатели тромбодинамики коррелируют с уровнем гомоцистеина и С-реактивного белка, в то время как у пациентов с МС без инсулинорезистентности детерминанты и клинические корреляции плотности сгустка и скорости роста сгустка остаются неизвестными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гиперкоагуляция, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МК-5632.2015.7.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662526

THE EFFECT OF PREOPERATIVE BLOOD GLUCOSE CONTROL ON POSTOPERATIVE VALUES

M. Amashukeli

Chapidze Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia

Background and aims. It has been largely studied and proven that tight glycemic control is necessary for the favorable outcome of coronary artery bypass graft (CABG) as it is associated with less morbidity and mortality. Insulin is considered as the fastest and safest means to control blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in perioperative period. The aim of our study was to assess the preoperative risk factors for hyperglycemia after CABG.

Material and methods. 70 insulin-naïve T2DM patients undergoing CABG were included in the study. Anthropometric, biochemical and hormonal examinations were performed before the operation. Hyperglycemia was managed with insulin. Continuous intravenous insulin infusion was used according to the Portland Protocol until the third postoperative day (target serum glucose concentration <180 mg/dl). Patients were switched to subcutaneous insulin injections using intermediate and fast acting insulin after moving to the ward (Insulatard 100 IU/ml, Actrapid 100 IU/ml, Novo Nordisk A/S) until the day of discharge. All patients had 3–4 times daily capillary blood glucose check in the ward and mean daily glucose value was calculated.

Results. The postoperative blood glucose values correlated significantly with the preoperative HbA_{1c} values ($p < 0.05$). The daily dose of insulin required to correct hyperglycemia correlated more with HbA_{1c} values ($p < 0.005$) than with patients' weight ($p < 0.05$).

Conclusion. The preoperative good metabolic control is necessary for the patients awaiting CABG. The value of HbA_{1c} should be considered to estimate the daily dose of insulin.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus, insulin, CABG; HbA_{1c}

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В ПРЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

М.Г. Амашукели

Центр неотложной кардиологии имени академика Г. Чапидзе, Тбилиси, Грузия

Введение и цель. Известным и доказанным фактом успешного проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) считается достижение целевых значений гликемии в строго регламентированных рамках, поскольку ассоциируется сочинением развития осложнений и смертности в послеоперационном периоде. Использование инсулина считается самым быстрым и безопасным методом

контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Цель исследования — проведение оценки предоперационных факторов риска в условиях гипогликемии после АКШ.

Материал и методы. В исследование были включены 70 пациентов с СД2 на инсулинотерапии после АКШ. Предоперационное обследование включало определение антропометрических, биохимических и гормональных показателей. Гипергликемия копировалась введением инсулина. Непрерывная внутривенная инсулинотерапия проводилась согласно Польскому Протоколу до 3-го послеоперационного дня включительно (целевыми значениями гликемии считались <180 мг/дл). Перевод на подкожное введение инсулина короткого и ультракороткого действия осуществлялся после перевода пациента в палату (Insulatard 100 IU/ml, Actrapid 100 IU/ml, Novo Nordisk A/S) вплоть до выписки. Всем пациентам проводился ежедневный контроль уровня глюкозы в капиллярной крови (в среднем 3–4 раза в день с подсчетом среднего уровня гликемии за сутки).

Результаты. Значения гликемии в послеоперационном периоде коррелируют с уровнем HbA_{1c} в предоперационном ($p < 0.05$). Суточные дозы инсулина имеют более сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем HbA_{1c} ($p < 0.005$), чем с массой тела пациента ($p < 0.05$).

Выводы. Достижение целевых значений гликемии является обязательным для пациентов, ожидающих АКШ. Для расчета оптимальных доз инсулина следует рассматривать исходный уровень HbA_{1c}.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сахарный диабет 2-го типа, аортокоронарное шунтирование, HbA_{1c}, инсулинотерапия.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662526-27

ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS, FIBROBLAST GROWTH FACTORS AND THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH DIABETES

E.V. Ivannikova¹, V.Y. Kalashnikov², O.M. Smirnova²

¹A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Introduction. Atherosclerotic processes are more pronounced at diabetes mellitus (DM). Chronic hyperglycemia activated pathological mechanisms of restructuring the connective tissue, including the vascular wall. Fibroblasts are the main cellular components. Activation of the transforming growth factor (TGFβ1), basic fibroblast growth factor (β-FGF), produced by fibroblasts, inflammatory markers (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (α-TNF), advanced glycation endproducts (AGE) and their receptors (rAGE), may have important prognostic value.

Objective. To investigate the level AGE, TGFβ1 and β-FGF in patients with severity atherosclerosis coronary artery disease (CAD), to compare with normal blood glucose and DM.

Material and methods. The study involved two groups of patients with CAD: 56 patients of the first group had normal

blood glucose and 78 patients suffered from DM type 2. The degree of coronary atherosclerosis was determined by coronary angiography (CAG) in all patients. The blood samples were collected from the aorta during CAG and cubital vein simultaneously, immediately centrifuged (15000g*min), supernatants were stored at -70°C until analysis were done. Serum was analyzed by ELISA (IFA). The critical significance level (p) for statistical hypothesis testing was set at <0.05 .

Results. Average β -FGF, TGF- β 1, AGE, RAGE in the second group was significantly higher than in the first ($p<0.005$). Increased level of the AGE, RAGE and TGF β 1 was positive correlated with low-density lipoprotein and triglycerides ($R=0.049$; $p<0.005$). IL-6 was significantly higher in the second group. There was the significant correlative relationship between the levels AGE, RAGE, TGF β 1, β -FGF and IL-6 with DM duration ($R=-0.120$; $p=0.009$), direct association with HbA_{1c} ($R=0.429$; $p=0.006$). There were significantly higher level of the AGE, TGF β 1 and β -FGF in aortic blood than in peripheral venous blood $p<0.005$. IL-6 level had opposite features: serum IL-6 was higher in venous than arterial blood. The patients with DM had three-vessel disease often (73%) then the patients without DM ($R=0.021$; $p<0.005$), which was direct correlated with level TGF β 1 ($R=0.03$; $p<0.005$). There weren't any differences in α -TNF level between two groups.

Discussion. High AGE, TGF β 1 level and positive correlation with atherogenic lipids may indicate the role of the connective tissue remodeling in pathogenesis of the coronary atherosclerosis. As the longer DM duration led to increasing AGE, TGF β 1 and IL-6 levels the chronic hyperglycemia can restructure the vascular wall. Higher AGE, TGF β 1 and β -FGF levels in aorta then in peripheral blood may show the involvement of the cardiomyocytes in these growth factors metabolism.

Conclusion. DM existence with CAD was characterized by higher AGE, RAGE, TGF β 1 and IL-6 levels, which was direct correlated with the atherogenic lipids. Patients with type 2 DM and CAD had more severe coronary artery disease.

KEYWORDS

Coronary heart disease; diabetes; growth factors; fibroblast; advanced glycation end products.

FUNDING ACKNOWLEDGEMENTS

The study was performed with support from Russian Science Foundation (grant №15-15-30040)

КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ, ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Иванникова¹, В.Ю. Калашников²,
О.М. Смирнова²

¹ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Атеросклеротические процессы у пациентов с сахарным диабетом (СД) протекают значительно быстрее. Как известно, в условиях хронической гипергликемии наблюдается патологическая активация механизмов реструктуризации соединительной ткани, в том числе и в сосудистой стенке. Фибробласты являются ее основными клеточными компонентами. Определение уровня факторов их роста: трансформирующего (TGF β 1) и основного (β -FGF),

маркеров неспецифической воспалительной реакции (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей (ФНО- α), конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE), может иметь важное прогностическое значение.

Цель исследования — провести сравнительную оценку уровней TGF β 1, β -FGF, ИЛ-6, ФНО- α , AGE, RAGE у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от компенсации углеводного обмена.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 134 пациента: 1-ю группу составили 56 человек с ИБС без нарушения углеводного обмена, 2-ю группу — 78 пациентов с ИБС и СД2. Забор крови проводился из кубитальной вены строго натощак (8—10 ч голодания) и из аорты во время проведения коронароангиографии (КАГ). Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15000 об/мин) и глубокой заморозке при -70°C . Исследуемые показатели определялись с использованием иммуноферментного метода ELISA. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p<0.05$.

Результаты. Средние показатели β -FGF, TGF- β 1, AGE, RAGE у пациентов 2-й группы были по сравнению с данными обследования в 1-й группе ($p<0.005$). Повышение уровня AGE, RAGE и TGF β 1 положительно коррелирует с уровнем липопротеинов низкой плотности и триглицеридов ($R=0.049$; $p<0.005$). Уровень ИЛ-6 был достоверно выше у больных СД2. Выявлена корреляционная взаимосвязь уровня AGE, RAGE, TGF β 1, β -FGF и ИЛ-6 с длительностью СД2 ($R=-0.120$; $p=0.009$) и HbA_{1c} ($R=0.429$; $p=0.006$). Отмечено повышение уровня AGE, TGF β 1, β -FGF в артериальной крови по сравнению с венозной ($p<0.005$), при этом показатели ИЛ-6 свидетельствовали о противоположной картине. Тяжелое 3-сосудистое поражение коронарного русла достоверно чаще ($R=0.021$; $p<0.005$) регистрировалось в группе пациентов с СД (73%). Достоверных различий между уровнями ФНО- α выявлено не было.

Выводы. Наличие СД2 у пациентов с ИБС ассоциировано с повышением уровня AGE, RAGE, TGF β 1 и ИЛ-6, что коррелирует с уровнем атерогенных липидов. У пациентов с СД 2-го типа и ИБС выявлено более тяжелое поражение коронарных артерий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, факторы роста, фибробласты, конечные продукты гликирования.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-30040).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662527-28

PROGNOSTIC DETERMINING FACTORS OUTCOME AFTER PCI IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

M.V. Grigoryan, M.N. Ryabinina, N.I. Bulaeva,
E.Z. Golukhova

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Aim — the present study was designed to evaluate the prognostic value of platelet reactivity, initial level of inflammation

markers and endothelial dysfunction, as well as CYP2C19*2 allele carriage in clinical outcome after percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with stable coronary artery disease (SCAD) on dual antiplatelet therapy (DAPT).

Material and methods. A prospective, single-center study included 94 patients with SCAD who underwent PCI with DES implantation, 20% had diabetes mellitus. Platelet reactivity was determined in all patients using light transmission aggregometry induced with 5 μ mol/L ADP (LTA-ADP) and VerifyNow before PCI, as well as CYP2C19 genotyping. In 74 patients were determined baseline levels of high-sensitivity C-reactive protein, soluble P-selectin, soluble CD40 ligand, highly sensitive IL-6, plasminogen activator inhibitor-1 levels and von Willebrand factor activity. Mean follow-up period was 28.2 $\pm$ 15.5 months. Cumulative endpoint included major adverse cardiac event, stent thrombosis, angina recurrence or angiographically confirmed restenosis.

Results. According to univariate regression analysis we revealed that diabetes mellitus [exp (B) 0.344 95% CI 0.118–1.004; $p=0.049$], PRU [exp (B) 1.009; 95% CI 1.002–1.017; $p=0.01$], number of stented arteries [exp (B) 4.00; 95% CI 1.475–10.848; $p=0.01$], number of implanted stents [exp (B) 3.672; 95% CI 1.366–9.872; $p=0.01$], baseline levels of PAI-1 [exp (B) 1.000, 95% CI 0.999–1.000; $p=0.03$] and von Willebrand activity [exp (B) 1.000, 95% CI 1.000–1.000; $p=0.01$]. The presence of CYP2C19*2 carriers revealed no significant impact on outcome after PCI. Using ROC-curve analysis to determine cutoff values for PRU was 202 (AUC 0.664; 95% CI 0.531–0.796; $p=0.02$), PAI-1 level – 75.95 ng/ml, (AUC 0.726, 95% CI 0.576–0.876; $p=0.01$), von Willebrand factor activity – 155.5% (AUC 0.724, 95% CI 0.561–0.887; $p=0.01$). Multivariate analysis revealed that concomitant diabetes mellitus, PRU $\geq$ 202, PAI-1 level $\geq$ 75.95 ng/ml, von Willebrand factor activity $\geq$ 155.15% are independent predictors of adverse cardiac events. Based on our findings we developed predictive models for risk stratifying of patients with CAD before PCI.

Conclusions. Present study reveals following independent predictors of adverse cardiac events in patients with SCAD after PCI: concomitant diabetes mellitus, the value of PRU ($\geq$ 202), the level of plasminogen activator inhibitor-1 ($\geq$ 75.95 ng/ml) and von Willebrand factor activity ($\geq$ 155.15%).

KEYWORDS

Percutaneous coronary interventions, coronary artery disease, dual antiplatelet therapy, diabetes mellitus.

FUNDING ACKNOWLEDGEMENTS

The study was performed with support from Russian Science Foundation (grant №15-15-30040).

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ЧКВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева, Е.З. Голухова

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель исследования — оценить прогностическое влияние реактивности тромбоцитов, исходного уровня различных маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также носительства аллеля CYP2C19*2 на клинические исходы после чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС на фоне двойной антиагрегантной терапии.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование были включены 94 пациента со стабильной ИБС, которым было выполнено ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, у 20% пациентов был сахарный диабет. Всем пациентам определялись реактивность тромбоцитов с помощью АДФ-индуцированной агрегации и метода VerifyNow до ЧКВ, а также генотипирование (CYP2C19*2). У 74 пациентов определялся исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, растворимого Р-селектина, растворимого СВ40 лиганда, высокочувствительного ИЛ-6, а также уровень PAI-1 и активность фактора Виллебранда.

Результаты. По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что сахарный диабет [exp(B) 0.344 95% ДИ 0.118–1.004, 0.049], PRU [exp(B) 1.009; 95% ДИ 1.002–1.017; $p=0.01$], число стентированных артерий [exp(B) 4.00; 95% ДИ 1.475–10.848; $p=0.01$], число имплантированных стентов [exp(B) 3.672; 95% ДИ 1.366–9.872, $p=0.01$], исходный уровень PAI-1 [exp(B) 1.000, 95% ДИ 0.999–1.000; $p=0.03$] и активность ФВ [exp(B) 1.000, 95% ДИ 1.000–1.000; $p=0.01$]. Наличие носительства CYP2C19*2 не показало достоверного влияния на исход после ЧКВ. Для количественных факторов построены ROC-кривые для определения их критических значений. Независимым достоверным влиянием обладали сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, уровень PRU $\geq$ 202, уровень PAI-1 $\geq$ 75.95 нг/мл, активность фактора Виллебранда $\geq$ 155.15%. На основании полученных данных разработаны прогностические модели для стратификации пациентов ИБС по группам риска перед ЧКВ.

Выводы. Независимыми предикторами неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ явились: сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, значение PRU ($\geq$ 202), уровень ингибитора активатора плазминогена-1 ($\geq$ 75.95 нг/мл) и активность фактора Виллебранда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Чрескожные коронарные вмешательства, ишемическая болезнь сердца, двойная антиагрегантная терапия, сахарный диабет.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-30040).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662528-29

LONG-TERM PROGNOSIS OF DIABETIC PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA AFTER ENDOVASCULAR THERAPY

A.M. Gorbacheva¹, Z.N. Abdulvapova², G.R. Galstyan², O.N. Bondarenko², N.L. Ayubova², I.I. Sitkin², I.I. Dedov²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Introduction. Critical limb ischemia (CLI) occurs approximately 20 times more frequently among diabetic patients. Frequency of amputations is higher too. Main treatment goal in these situations is in reconstruction of arterial blood flow with bypass surgery or endovascular interventions.

Nevertheless, long-term prognosis of survival, limb preservation and life quality among Russian patients that underwent this therapy remains unclear, as well as influencing risk factors.

The aim of the study was to evaluate the long-term prognosis in diabetic patients with critical limb ischemia (CLI) after peripheral angioplasty with active and nonactive follow-up period.

Material and methods. 81 diabetic patients with CLI underwent PTA in 88 limbs. Patients were divided into 2 groups: group A (n=51) — with active follow up (FU) period (visits every 3–6 months during 5 years) and group B (n=30) — without active FU period (the second visit in our center was performed in 5 years after PTA). Diagnosis and treatment of CLI were based on recommendation of TASC II. The primary outcome was cumulative survival, secondary outcome were cases of repeat PTA and major amputations (MA) after 5 years after surgery.

Results. Only 44 (86%) patients from group A finished FU period. There were 37 (46%) men, with mean age 64.1 [54–68] years, mean HbA1c $7.9 \pm 1.4\%$, mean duration of diabetes 16.5 [0.8–43] years, diabetes type 1/2 — 8/73 (90% of type 2). 82% had arterial hypertension, 5% — strokes, 18,5% — myocardial infarction. Chronical kidney disease of stage 1–2 was detected in 55,5%, stage 3–5 — in 30,8%. Anemia was diagnosed in 67,5%, arrhythmias — in 7,4%. 49,3% of patients suffered from diabetic retinopathy. Patients from both groups were comparable in comorbidities, severity of lower limb artery obstruction's and degree of tissue damage ($p < 0,05$): peripheral arterial disease (PAD) 4–6 classes according to Graziani classification in both groups was in 75(93%) cases; Rutherford classification in both groups: 4 category — 12(15%), 5 category in 43 (53%), and 6 category in 29 (31%) patients. Repeat PTA was performed in group A in 15 (35%), in group B in 5(16%) cases. There were major amputations in groups: A — 4 (9%) vs group B — 4 (12%) (log-rank, $p < 0,05$). Cumulative survival in groups: A — 80%, in group B — 67% (log-rank, $p < 0,05$).

Conclusion. CLI in diabetic patients is accompanied by different complications and is characterized by severe morphological lesions of the lower limbs arteries and soft tissue lesions. Active FU period have advantages in diabetic patients with CLI after PTA: timely done reinterventions with decrease the risk of major amputations and cumulative survival.

KEYWORDS

Critical limb ischemia, diabetes mellitus, endovascular therapy.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.М. Горбачева¹, З.Н. Абдульвапова², Г.Р. Галстян²,
О.Н. Бондаренко², Н.Л. Аюбова², И.И. Ситкин²,
И.И. Дедов²

¹Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава
России, Москва, Российская Федерация

Введение. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) встречается в среднем в 20 раз чаще у пациентов с сахарным диабетом (СД), чем в остальной популяции. Также у диабетиков значительно выше частота высоких не-травматических ампутаций. Основной целью лечения в таких случаях является восстановление проходимости сосу-

дистого русла, что достигается при помощи шунтирующих операций или эндоваскулярных вмешательств. Несмотря на повсеместное распространение проблемы, на данный момент не существует работ, посвященных долгосрочному прогнозу выживаемости, сохранения конечностей и качества жизни для российской популяции. Также неизучены остаются и факторы, влияющие на эти параметры.

Цель исследования — оценка долгосрочного прогноза для пациентов с СД, перенесших эндоваскулярное вмешательство по поводу КИНК в течение активного и не-активного периода отдаленного послеоперационного наблюдения.

Материал и методы. В исследование был включен 81 пациент (всего 88 прооперированных по поводу КИНК конечностей). По приверженности к регулярному посещению врача-эндокринолога после выписки они были разделены на две группы: группа А (n=51) характеризовалась активным периодом наблюдения (с регулярными визитами каждые 3–6 мес в течение 5 лет), группа В (n=30) не наблюдалась вообще или наблюдалась с меньшей частотой. Диагностика и лечение КИНК проводились на основании рекомендаций TASC II. Первичной конечной точкой была кумулятивная выживаемость, вторичными — повторные вмешательства и высокие ампутации в течение 5 лет после первой операции.

Результаты. Всего 44 (86%) пациента из группы А прошли весь 5-летний период активного наблюдения. Основная выборка характеризовалась следующими параметрами: 37 мужчин и 44 женщины (46 и 54% соответственно), средний возраст — 64,1 года [54–68 лет], средний уровень гликированного гемоглобина — $7,9 \pm 1,4\%$, средняя продолжительность СД — 16,5 [0,8–43] лет. Соотношение СД1 и СД2 соответствовало 8/73 (90% выборки страдали СД2). 82% страдали от артериальной гипертензии, 5% перенесли эпизод ОНМК, 18,5% имели как минимум один инфаркт миокарда в анамнезе. ХБП 1–2-й стадий определялась у 55,5%; 3–5 стадий — у 30,8%. Анемия была диагностирована у 67,5% пациентов, 7,4% имели различные нарушения ритма, а 49,3% — диабетическую ретинопатию различной степени тяжести. В обеих группах пациенты оказались сопоставимы по сопутствующим патологиям, тяжести обструкции артерий нижних конечностей ($p < 0,05$): заболевания периферических артерий (ЗПА) 4–6-х классов по Graziani встречались у 75 (93%) пациентов. По классификации Rutherford распределение получилось следующим: 4-я категория встречалась в 15% случаев (12 пациентов), 5-я — в 53% случаев (43), 6-я — у 31% (29). Повторные вмешательства в группе А проводились у 15 (35%) пациентов, в группе В — у 5 (16%). Частота высоких ампутаций в группе А составила 9% (4 случая), а в группе В — 12% (также 4 случая, log-rank; $p < 0,05$). Кумулятивная выживаемость в группе А составила 80%, в группе В — 67% (log-rank; $p < 0,05$).

Выводы. КИНК у пациентов с СД сопровождается различными осложнениями и характеризуется тяжелыми морфофункциональными поражениями артерий нижних конечностей и мягких тканей. Активный период наблюдения позволяет раньше провести повторное вмешательство при необходимости, следовательно, снизить риск высоких ампутаций и улучшить кумулятивную выживаемость таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Критическая ишемия нижних конечностей, сахарный диабет, эндоваскулярное лечение.

Session 4: Gestational Diabetes

Секция 4: Гестационный диабет

doi: 10.14341/probl201662530-31

EARLY GLUCOSE INTOLERANCE POSTPARTUM OF GESTATIONAL DIABETES ASSOCIATED WITH OVERLOAD TEST WITH 50 GRAMS OF GLUCOSE

D.A. Varillas¹, V.F. Varillas²

¹Hospital General de Fuerteventura, Puerto del Rosario, Spain

²Hospital Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Introduction. The glucose intolerance later gestational diabetes is a very important indicator that helps establish the prognosis of diabetes in pregnant women who have had gestational diabetes (1). In this study we followed for one year to all gestational diabetes who were treated at the Hospital of Fuerteventura in endocrinology consultation, Canary Island, Spain. The aim was to study what factors might be related to glucose intolerance in the immediate postpartum.

Material and methods. All pregnant women served with the diagnosis of gestational diabetes during April 2012 to May 2013, diagnosed according to the criteria of the ADA (2), were subjected to routine procedure of specialized gynecology and endocrinology unit, first: test loading test with 50 grams of glucose, and if blood glucose was greater than 140 mg/dl, SOG was performed with 100 grams glucose three hours. All these patients were followed up with a minimum of a monthly review by both gynecology and endocrinology as was given a standard diet and as controls if necessary insulin treatment. In addition glycemia in the first quarter, glycated hemoglobin in the second and third quarter was measured, if there was family history of diabetes, as well as history of previous gestational diabetes, presence of other diseases, hypertension in pregnancy, if they had done treatment with diet or insulin. Finally, it determines if the birth was eutocic or dystocia. All the analyzes were performed in the Hospital Fuerteventura laboratory by standard autoanalyzer. SPSS v.24 program for frequency valuations and statistical analyzes. Was measured frequencies, all dependent and independent variables and logistic regression analysis, ANOVA and linear correlation with statistical significance of ≤ 0.05 was performed.

Results. Of the 60 diabetic gestational included in the study, 49 completed the assessment of oral glucose tolerance test at 0 and 120 minutes, 81.7%, of these 57.1% were normal, 41.8% had glucose intolerance which were 26.5% impaired fasting glucose and 14.3% were intolerant, 2.5% were diabetic. In these patients: 57.6% percent had a normal vaginal delivery and 39.0% were dystocia. When we analyze all the variables according to the diagnosis of glucose intolerance, just correlated test 50 grams of glucose, ANOVA ($p < 0.033$) with degrees of impaired glucose tolerance and there was a correlation positive linear between higher blood glucose value post 50 grams of glucose and glucose intolerance in the immediate postpartum. When we analyze dystocia, there was no correlation with any of the studied variables.

Discussion. Interestingly in this study it is among correlation values loading test with 50g glucose and the presence of glucose intolerance and diabetes immediately after birth of gestational diabetes. It is known that after 50 grams of glucose greater than 200 glucose has an almost certain chance of having

gestational diabetes (2) and according to some centers especially in the United States is not necessary to make a confirmatory SOG (2), however, their relationship to the immediate postpartum, it has not been seen in another study that we know until now and therefore part of their predictive value for gestational diabetes, could already give us an indication of glycemic alteration itself will happen in the immediate postpartum (3). Compared with other studies, the prevalence of glucose intolerance is similar to other high-risk populations, such as the Indian population (4), which gives the Canarian population at high risk of developing diabetes in the future. This study shows that the overload test with 50 grams of glucose is not only indicative of a very high suspicion of gestational diabetes, but can also help establish the prognosis of a future change in glucose metabolism in gestational diabetes.

REFERENCES

1. Leuridan L, Wens J, Devlieger R, et al. Glucose intolerance in early postpartum in women with gestational diabetes: who is at increased risk? *Prim Care Diabetes*. 2015;9(4):244-252. doi: 10.1016/j.pcd.2015.03.007
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care In Diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-S80. doi: 10.2337/Dc14-S014
3. Kojima N, Tanimura K, Deguchi M, et al. Risk factors for postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;1-4. doi: 10.1080/09513590.2016.1177009
4. Jindal R, Siddiqui MA, Gupta N, Wangnoo SK. Prevalence of glucose intolerance at 6 weeks postpartum in Indian women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(3):143-146. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.016

KEYWORDS

Gestational Diabetes, Postpartum Glucose Intolerance, 50-g glucose tolerance test.

РАННЕЕ НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СВЯЗАННЫЙ С ПГТТ С 50 Г ГЛЮКОЗЫ

D.A. Varillas¹, V.F. Varillas²

¹Hospital General de Fuerteventura, Пуэрто-дель-Росарио, Испания

²Hospital Universitario Insular, Лас-Пальмас-де-Гран-Канария, Испания

Введение. Нарушенная толерантность к глюкозе после перенесенного гестационного сахарного диабета (ГСД) является очень важным показателем, который помогает установить прогноз развития диабета у беременных женщин, перенесших ГСД [1]. В данном исследовании в течение одного года находились под наблюдением женщины с ГСД, которые консультировались и получали терапию в больнице Фуэртевентура, Канарские острова, Испания.

Цель исследования — изучить, какие факторы могут быть связаны с нарушением толерантности к глюкозе в ближайшем послеродовом периоде.

Материал и методы. Все беременные женщины с диагностированным ГСД согласно критериям ADA с апреля 2012 г. по май 2013 г. прошли рутинное специализированное гинекологическое и эндокринологическое обследование, во-первых: нагрузочный тест с 50 г глюкозы и при уровне глюкозы более 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) был проведен 3-часовой нагрузочный тест со 100 г глюкозы. Все пациентки находились под наблюдением гинеколога и эндокринолога, с визитами минимум 1 раз в месяц, всем пациенткам была назначена диета и при необходимости инсулинотерапия. В дополнение исследовался уровень гликемии в I триместре и гликированного гемоглобина во II и III триместрах, если был семейный анамнез сахарного диабета, анамнез предшествующего гестационного диабета, сопутствующие заболевания, артериальная гипертензия во время беременности, если пациентки находились на диетотерапии и инсулинотерапии. Наконец регистрировалось, были ли роды нормальными или патологическими. Все анализы проводились в лаборатории «Hospital Fuerteventura» с использованием стандартного аутоанализатора. Для статистической обработки данных использовали программу SPSS v.24. Для анализа частот всех зависимых и независимых переменных и логистического регрессионного анализа применялись ANOVA и линейные корреляции со статистической значимостью $p < 0,05$.

Результаты. Из 60 пациенток с ГСД, включенных в это исследование, 49 завершили ОГТТ (0 и 120 мин), т.е. 81,7% всех пациенток, из них у 57,1% показатели были в норме, у 41,8% было нарушение толерантности к глюкозе (у 26,5% также выявлялось нарушение гликемии натощак, а у 14,3% — только нарушенная толерантность), у 2,5% был выявлен сахарный диабет. Из этих пациенток у 57,6% были физиологические роды, а у 39,0% — патологические роды. По результатам анализа всех переменных была выявлена корреляция между наличием НТГ по результатам ОГТТ с 50 г глюкозы, ANOVA ($p < 0,033$), со степенью нарушения толерантности к глюкозе, и эта положительная корреляция сохранялась в раннем послеродовом периоде. Не было выявлено корреляций между анализируемыми параметрами и патологическими родами.

Обсуждение. Интересно, что в этом исследовании были выявлены корреляции результатов ОГТТ с 50 г глюкозы и развитием СД сразу после родов на фоне ГСД. Известно, что уровень глюкозы более 200 мг/дл после ОГТТ с 50 г глюкозы с большой вероятностью свидетельствует о риске развития ГСД [2], и в некоторых центрах, особенно в США, не рекомендуют проводить подтверждающий 3-часовой нагрузочный тест [2]. Однако связь этих показателей с ранним послеродовым периодом ранее не была показана в других исследованиях, и таким образом можно использовать этот показатель также для оценки риска изменений в раннем послеродовом периоде [3]. По сравнению с другими исследованиями, распространенность НТГ в исследуемой популяции сопоставима с другими популяциями высокого риска, такими как Индийская [4], что свидетельствует о высоком риске СД в популяции Канарских островов в будущем. Это исследование демонстрирует, что проведение ОГТТ с 50 г глюкозы не только позволяет прогнозировать развитие ГСД, но и развитие последующих нарушений углеводного обмена после беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гестационный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, послеродовый период, тест на толерантность к глюкозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Leuridan L, Wens J, Devlieger R, et al. Glucose intolerance in early postpartum in women with gestational diabetes: who is at increased risk? *Prim Care Diabetes*. 2015;9(4):244-252. doi: 10.1016/J.Pcd.2015.03.007
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-S80. doi: 10.2337/Dc14-S014
3. Kojima N, Tanimura K, Deguchi M, et al. Risk factors for postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;1-4. doi: 10.1080/09513590.2016.1177009
4. Jindal R, Siddiqui MA, Gupta N, Wangnoo SK. Prevalence of glucose intolerance at 6 weeks postpartum in Indian women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(3):143-146. doi: 10.1016/J.Dsx.2015.04.016

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662531-32

PLACENTAL LACTOGEN, PLACENTAL GROWTH FACTOR, INSULIN RESISTANCE IN EARLY PREGNANCY AND RISK FOR GESTATIONAL DIABETES

P.V. Popova^{1,2}, A. Tkachuk¹, A.V. Dronova¹, Y. Bolotko¹, E.N. Grineva^{1,2}

¹V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Background and aims. Placental hormones and proteins are important regulators of insulin resistance during pregnancy. However, the data concerning the association between placental lactogen (PL) and placental growth factor (PLGF) level in early pregnancy and further development of gestational diabetes mellitus (GDM) are limited and inconsistent. The aim of this study was to compare the level of these two placental proteins and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in early pregnancy among women diagnosed with and without GDM months later.

Material and methods. A nested case-control study was conducted in a prospective cohort of pregnant women. Among them, 78 incident GDM cases were identified and 95 women who were not diagnosed with GDM were randomly selected as a control group. Blood was sampled for measurements of PL, PLGF, fasting plasma glucose and insulin at 8–14 weeks of pregnancy. All the women underwent oral glucose tolerance test (OGTT) at 24–32 weeks. GDM was diagnosed according to the International Association of Diabetes In Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations (fasting glucose ≥ 5.1 mmol/l and/or 1 hour ≥ 10.0 mmol/l and/or 2 hours ≥ 8.5 mmol/L). The maternal and neonatal anthropometric parameters were also measured. Statistical analysis included Student's t-test, logistic regression and Pearson's correlation.

Results. There was no difference between GDM and control groups in the mean levels of PL (0.70 ± 0.53 vs 0.81 ± 0.58 mg/L; $p=0.215$) and PLGF (60.7 ± 169.6 vs 46.6 ± 105.6 pg/ml; $p=0.503$). Women with GDM were older (30.2 ± 3.9 vs 28.4 ± 4.7 years; $p=0.008$), had higher first trimester body mass index (BMI) (25.2 ± 5.2 vs 23.1 ± 4.6 kg/m²; $p=0.006$), higher levels of insulin (10.3 ± 5.5 vs 7.9 ± 3.9 mU/L; $p=0.007$) and HOMA-IR (2.17 ± 1.1 vs 1.7 ± 0.9 ; $p=0.007$) compared to the control group. Women with GDM also had a higher level of fasting plasma glucose (4.8 ± 0.6 and 4.6 ± 0.5 mmol/L; $p=0.063$), although the difference did not reach statistical significance. HOMA-IR was positively associated with the development of GDM (OR: 1.62; 95% CI: 1.12–2.34; $p=0.01$) and the association retained under a multivariable analysis controlling for age and BMI (OR: 1.59, 95% CI: 1.04–2.45; $p=0.033$). Maternal PL and PLGF were not related to the results of OGTT, HOMA-IR or neonatal anthropometry. A positive correlation between PL level and gestational age at the time of blood sampling was observed ($r=0.657$; $p<0.001$).

Conclusion. Serum concentrations of PL and PLGF in pregnant women at 8–14 weeks' gestation were not associated with HOMA-IR and later development of GDM. Higher HOMA-IR score in early pregnancy is significantly associated with an elevated risk for GDM.

KEYWORDS

Insulin resistance, pregnancy, gestational diabetes mellitus.

FOUNDING INFORMATION

The study was funded by Russian Science Foundation (project №15-14-30012).

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН, ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА

П.В. Попова^{1,2}, А.С. Ткачук¹, А.В. Дронова¹, Я.А. Болотко¹, Е.Н. Гринева^{1,2}

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вступление и цель. Плацентарные гормоны и белки являются важными регуляторами резистентности к инсулину во время беременности. Тем не менее данные, касающиеся связи между уровнем плацентарного лактогена (ПЛ) и плацентарного фактора роста (ПФР) в ранние сроки беременности и риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД), ограничены и не однозначны.

Цель исследования — сравнение уровня этих двух плацентарных белков и индекса инсулинорезистентности НОМА в ранние сроки беременности у женщин с ГСД и без ГСД.

Материал и методы. Это было проспективное исследование в когорте беременных женщин. Среди них было выявлено 78 случаев заболевания ГСД, и 95 женщин, у которых не был диагностирован ГСД, были выбраны случайным образом в качестве контрольной группы. Кровь для определения ПЛ, ПФР, глюкозы натощак и инсулина забирали на 8–14-й неделях беременности. Все женщины прошли пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) на сроке беременности 24–32 нед. ГСД диагностировали в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации групп исследования диабета во время беременности

(IADPSG) (глюкозы натощак $\geq 5,1$ ммоль / л и/или через 1 ч $\geq 10,0$ ммоль/л и/или через 2 ч $\geq 8,5$ ммоль/л). Были измерены также антропометрические параметры матери и плода. Статистический анализ включал Т-тест Стьюдента, логистическую регрессию и корреляции Пирсона.

Результаты. Между женщинами с ГСД и контрольной группы не выявлено различий в уровне ПЛ ($0,70 \pm 0,53$ мг/л против $0,81 \pm 0,58$ мг/л; $p=0,215$) и ПФР ($60,7 \pm 169,6$ пг/мл против $46,6 \pm 105,6$ пг/мл; $p=0,503$). Женщины с ГСД были старше ($30,2 \pm 3,9$ года против $28,4 \pm 4,7$ года; $p=0,008$), имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) в I триместре ($25,2 \pm 5,2$ кг/м² против $23,1 \pm 4,6$ кг/м²; $p=0,006$), более высокий уровень инсулина ($10,3 \pm 5,5$ мЕд/л против $7,9 \pm 3,9$ мЕд/л; $p=0,007$) и индекса НОМА ($2,17 \pm 1,1$ против $1,7 \pm 0,9$; $p=0,007$) по сравнению с контрольной группой. Женщины с ГСД также имели более высокий уровень глюкозы в плазме натощак ($4,8 \pm 0,6$ и $4,6 \pm 0,5$ ммоль/л; $p=0,063$), хотя разница не достигла статистической значимости. Выявлена положительная связь индекса НОМА с развитием ГСД (отношение шансов (ОШ): 1,62, 95% ДИ 1,12–2,34; $p=0,01$). Эта ассоциация сохранялась при многофакторном анализе с учетом возраста и ИМТ (ОШ: 1,59, 95% ДИ 1,04–2,45; $p=0,033$). Материнский ПЛ и ПФР не были связаны с результатами ГТТ, неонатальной антропометрии и индексом НОМА. Наблюдалась положительная корреляция между уровнем ПЛ и сроком беременности на момент забора крови ($r=0,657$; $p<0,001$).

Выводы. Концентрации ПЛ и ПФР в сыворотке у беременных женщин на сроке беременности 8–14 нед не были связаны с индексом НОМА и риском последующего развития ГСД. Более высокий индекс НОМА в начале беременности ассоциирован с повышенным риском развития ГСД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Резистентность к инсулину, беременность, гестационный сахарный диабет.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Данное исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант №15-14-30012).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662532-33

IMPLEMENTATION OF MOBILE DIARY APP INTO CLINICAL PRACTICE OF GESTATIONAL DIABETES TREATMENT

E.A. Pustozarov^{1,2}, P.V. Popova¹, A.S. Tkachuk¹, Y.A. Bolotko¹, A.S. Gerasimov¹

¹V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Electrotechnical University LETI, Russia

Introduction. The key element of successful treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) is a well-organized diet and physical activity plan for the patient. In order to better monitor everyday life activity of patients and get more well-formed information on the process of treatment, a mobile application with electronic diary was given to patients at Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

The aim — of the study is to assess the beneficial action of mHealth app diary usage in clinical practice of gestational diabetes treatment.

Material and methods. Android application diaCompanion was developed and given to a group of patients with detected GDM, who used it to keep records of food intake, blood glucose measurements, insulin injections, physical activity, sleep and ketones. These records were formed into unified electronic diaries and sent remotely to attending physicians. The developed diary app contained necessary functionality for disease management, including embedded food database with micronutrient and macronutrient parameters for more than 2000 local food items, record analysis and editing, database management, automated data retrieval and forwarding to attending physician.

Results. By the end of May 2016, 85 patients were included in the study with 39 of them already ended the course. A total of 11020 measurements of blood glucose, and 11747 meals recorded by patients into the application were analyzed. The average number of recorded days per patient was 49 (a minimum of 2 and a maximum of 128 days). The average glucose levels were 4.9 ± 0.7 mmol/L at fasting state, 6.3 ± 1.1 mmol/L - 1 hours after breakfast, 6.2 ± 0.8 mmol/L after lunch, and 6.2 ± 0.9 mmol/L after dinner. In the analysis of food diaries the average daily energy intake was 1125 ± 405 kcal and the daily consumptions of carbs, proteins and fats were 104 ± 42 , 66 ± 25 and 60 ± 22 g, respectively. These figures are well below the recommended dietary allowance for pregnant women, may be due to underreporting by patients.

Conclusion. Although the study is being in progress, the general impact of app usage revealed a high convenience of this practice from the physician's perspective. Current approach made it possible to preserve and organize the data, which might otherwise be lost or not collected. This data may be used in medical studies, carried out on patients with GDM.

KEYWORDS

Gestational diabetes, monitoring, diary, mobile app, mHealth.

FOUNDING INFORMATION

The study was funded by Russian Science Foundation (project №15-14-30012).

ПРИМЕНЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ С ДНЕВНИКОМ НАБЛЮДЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Е.А. Пустозеров^{1,2}, П.В. Попова¹, А.С. Ткачук¹, Я.А. Болотко¹, А.С. Герасимов¹

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет ЛЭТИ им. В.И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ключевыми элементами эффективного лечения гестационного сахарного диабета (ГСД) являются сбалансированная диета и план физической нагрузки беременной. Для обеспечения ежедневного мониторинга активности пациентов и получения большего количества структурированной информации о ходе лечения заболевания при наблюдении пациентов ФМИЦ им. В.А. Алмазова было использовано мобильное приложение с электронным дневником наблюдения.

Цель исследования — оценка положительного эффекта от применения мобильного приложения для ведения электронных дневников наблюдения в клинической практике лечения гестационного сахарного диабета.

Материал и методы. Разработанное в ходе исследования приложение diaCompanion для ОС Android предоставляется пациенткам с диагностированным ГСД для ведения записей о приемах пищи, измерениях уровня сахара в крови, инъекциях инсулина, физической активности, продолжительности сна и уровне кетонурии. Эти записи собираются в виде унифицированных электронных дневников, которые удаленно направляются лечащему врачу. Разработанное приложение содержит необходимые функциональные возможности для контроля над течением заболевания, включая встроенную базу данных продуктов питания с учетом микро- и макроэлементов с более чем 2000 местными продуктами, анализ и редактирование записей, управление базой данных, автоматический сбор и отправка данных лечащему врачу.

Результаты. На конец мая 2016 г. 85 пациенток были включены в исследование, среди которых 39 уже окончили курс лечения. Всего было получено 11 020 измерений гликемии и 11 747 записей о приемах пищи, занесенных пациентками в приложение. Среднее количество дней наблюдения для пациенток составило 49 дней (с минимальным значением 2 дня и максимальным — 128 дней). Средние значения уровня сахара в крови составили $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л натощак, $6,3 \pm 1,1$ ммоль/л через час после завтрака, $6,2 \pm 0,8$ ммоль/л после обеда, $6,2 \pm 0,9$ ммоль/л после ужина. При анализе дневников питания были выявлено, что среднее потребление энергии в день для пациенток составило 1125 ± 405 Ккал, а ежедневное потребление углеводов, белков и жиров составило 104 ± 42 , 66 ± 25 и 60 ± 22 г соответственно. Эти значения значительно ниже рекомендованной диетической нормы для беременных женщин, вероятно, вследствие неполноты передаваемых пациентками данных.

Выводы. Несмотря на то что исследование продолжается, значительный положительный эффект от применения приложения был получен в первую очередь для удобства работы врача. Данное решение сделало возможным сохранение и систематизацию данных, которые в противном случае были бы утрачены или не собраны. Собираемые данные могут быть использованы для медицинских исследований, проводимых с участием пациенток с ГСД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гестационный диабет, мониторинг, дневник наблюдения, мобильное приложение, mHealth.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Данное исследование проводится при поддержке гранта РНФ (проект №15-14-30012).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662533-34

CLINICAL COURSE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM) AND PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH GDM IN RELATION TO THE METHOD AND TERM OF DIAGNOSTIC

I.V. Bunak, A.V. Dreval, T.P. Shestakova

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Background and aims. Due to changes in criteria of diagnosis of GDM in Russia from 2013, it is relevant to study clinical

course of GDM and pregnancy outcomes depending on terms and methods of diagnosis of GDM.

Material and methods. 192 pregnant women aged 29.4 ± 5.5 years, with a body weight 68.8 ± 14.8 kg, BMI 25.3 ± 5.3 . 1st group: 86 pregnant women with high fasting glucose level before 20th week of pregnancy, 2nd group: 43 pregnant women with hyperglycemia in OGTT after 20th week of pregnancy, 3rd group: 63 pregnant women without GDM — control group.

Results. Pregnant women with GDM were older than non-GDM women (29.5 ± 5.4 , 30.8 ± 5.3 , 28.4 ± 5.7 years; $p=0.05$) and had higher body weight (72.3 ± 16.9 , 68.0 ± 12.4 , 64.4 ± 11.5 kg; $p=0.016$). There weren't difference in age, BMI between groups 1st and 2nd. The proportion of compliant women was the same in groups 1st and 2nd (38.4 and 34.9% ; $p=0.85$). Pregnant women who needed insulin were older and had higher BMI (32.4 ± 5.3 ys. vs 28.9 ± 5.4 ys; $p=0.04$; 29.7 ± 7.1 vs 25.6 ± 5.7 ; $p=0.03$ respectively). The number of women treated by insulin was higher in 2nd group (46.6% vs 15.5% ; $p=0.03$). Women, who treated by insulin, were younger and had higher BMI in 1st group compared with 2nd group (29.0 ± 4.7 ys vs 35.0 ± 4.3 ys; $p=0.03$; 34.4 ± 5.7 vs 26.1 ± 5.9 respectively; $p=0.02$). There was a significant difference in delivery term and summary severe adverse outcomes (macrosomia, preterm delivery, stillbirth) between non-compliant women with GDM and 3rd group (38.6 ± 2.7 ws 1st group, 38.0 ± 1.9 ws 2nd group, 39.5 ± 1.09 ws 3rd group; $p=0.008$; 34.3% 1st group, 66.7% 2nd group, 19.4% 3rd group; $p=0.027$). The frequency of macrosomia and summary adverse pregnancy outcomes (hypoglycemia, neonatal jaundice, clavicle fracture, asphyxia) was higher in non-compliant women with GDM compared with compliant women (29.5% vs 12.2% ; $p=0.03$; 70.5% vs 46.3% ; $p=0.02$ respectively).

Conclusions. Pregnant women with GDM diagnosed on base of high fasting glucose level, need insulin less frequently. Pregnancy outcomes in women with GDM depend on compliance rather than on terms or methods of diagnosis.

KEYWORDS

Gestational diabetes mellitus, pregnancy.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА И СРОКОВ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ЕГО ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

И.В. Бунак, А.В. Древаль, Т.П. Шестакова

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Цель — в связи с изменением критериев диагностики гестационного сахарного диабета в России с 2013 г. актуальным является исследование течения заболевания и исходы беременности у женщин с ГСД в зависимости от срока и метода его диагностики.

Материал и методы. 192 беременных, возраст $29,4 \pm 5,5$ года, масса тела $68,8 \pm 14,8$ кг, ИМТ $25,3 \pm 5,3$ кг/м². 1-я группа — 86 беременных с ГСД, диагностированным на основании гипергликемии натощак до 20 нед беременности, 2-я группа — 43 беременных с ГСД, диагностированным на основании ОГТТ после 20 нед беременности, 3-я группа (контрольная) — 63 беременные без нарушений углеводного обмена (по данным ОГТТ).

Результаты. Беременные с ГСД были старше группы контроля ($29,9 \pm 5,4$ и $28 \pm 5,7$ года; $p=0,047$) и имели большую массу тела к моменту наступления беременности ($70,9 \pm 15,6$ и $64,4 \pm 11,5$ кг; $p=0,007$). Различий по возрасту и ИМТ в 1-й и 2-й группах выявлено не было. Доля комплаентных беременных не различалась в 1-й и 2-й группах ($38,4$ и $64,9\%$ соответственно; $p=0,85$). Беременные, которым потребовалось назначение инсулинотерапии, были старше беременных, достигших компенсации ГСД на фоне диетотерапии ($32,4 \pm 5,3$ года по сравнению с $28,9 \pm 5,4$ года; $p=0,04$), и имели более высокий ИМТ ($29,7 \pm 7,1$ кг/м² по сравнению с $25,6 \pm 5,7$ кг/м²; $p=0,03$). Женщинам из 2-й группы чаще требовалось назначение инсулинотерапии по сравнению с 1-й группой ($46,6\%$ во 2-й группе и $15,5\%$ в 1-й группе; $p=0,03$). При сравнении беременных, которым потребовалась инсулинотерапия, установлено, что женщины из 1-й группы были достоверно младше и имели более высокий ИМТ по сравнению с женщинами из 2-й группы ($29,0 \pm 4,7$ и $35,0 \pm 4,3$ года; $p=0,03$; $34,4 \pm 5,7$ и $26,1 \pm 5,9$ кг/м² соответственно; $p=0,02$). При оценке исходов беременности были выявлены статистически значимые различия по сроку родов и суммарным нежелательным исходам беременности у некомплаентных беременных из 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми беременными ($38,6 \pm 2,7$ нед 1-я группа; $38,0 \pm 1,9$ нед 2-я группа; $39,5 \pm 1,09$ нед 3-я группа; $p=0,008$; $34,3\%$ — 1-я группа; $66,7\%$ — 2-я группа, $19,4\%$ — 3-я группа; $p=0,027$). Частота макросомии и других нежелательных исходов беременности (гипогликемия, неонатальная желтуха, перелом ключицы, асфиксия плода) в группе некомплаентных беременных с ГСД была статистически значимо выше, чем в группе беременных с высокой комплаентностью ($29,5\%$ vs $12,2\%$; $p=0,03$; $70,5\%$ vs $46,3\%$; $p=0,02$ соответственно).

Выводы. Беременным женщинам с ГСД, диагностированным на основании гипергликемии натощак на ранних сроках беременности, реже требовалось назначение инсулинотерапии. Исходы беременности у женщин с ГСД зависели от комплаентности, но не зависели от сроков и способов диагностики заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гестационный сахарный диабет, беременность.

Session 5: Reproductive Endocrinology

Секция 5: Репродуктивная эндокринология

doi: 10.14341/probl201662535

THE FACIAL EXPRESSION OF EMOTIONS
RECOGNITION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC
OVARY SYNDROMEA. Czyzyk¹, P. Rojewska¹, K. Polak², A. Podfigurna-Stopa¹, S. Kozlowski³, B. Meczekalski¹¹Poznan Univeristy of Medical Sciences, Poznan, Poland²University of Pisa, Pisa, Italy³Nicolaus Copernicus Astronomical Centre, Warsaw, Poland

Background. A facial expression of emotions recognition is one of the basic psychological abilities. Sex steroids are able to strongly modulate the process of interpretation of facial expressions, as it has been shown in Turner syndrome patients.

Objective. The aim of this study was the assessment of ability to interpret the facial emotions in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and methods. Participants completed a visual emotional task in which they were asked to recognize the emotion expressed of 80 randomly chosen facial expressions from NimStim set (Tottenham et al., 2009). With dedicated software we were able to assess the accuracy of patients facial emotion recognition (in comparison to NimStim validation set) and time required to provide the answer. Patients with psychotic personality have been excluded using Eysenck Personality Questionnaire (EPQ). All the patients underwent also hormonal tests including gonadotropins, estradiol and androgen concentrations.

Patients. 80 women diagnosed with PCOS and hyperandrogenemia were included to the study. The control group consisted of 60 healthy, euovulatory women matched by age.

Intervention. Each patient underwent visual emotional and EPQ tasks using specifically designed software.

Main outcome measures. The accuracy rate (AR) and time required to recognize emotion (TE) of following emotions: anger, disgust, fear, happiness, sadness, surprise, calm and neutral has been measured.

Results. Patients with PCOS showed significantly reduced AR for calm (0.76 ± 0.09) and surprise (0.67 ± 0.18) emotions in comparison to controls (0.81 ± 0.09 , 0.79 ± 0.08 respectively). The TE for the anger was higher in PCOS group. Estradiol concentrations showed a statistic tendency ($p=0.07$) for correlation with TE for the happiness in controls.

Conclusions. In this study for the first time that patients affected by hyperandrogenism shows signs of disturbed recognition of facial expression of emotions.

KEYWORDS

PCOS, emotion, facial expression, hyperandrogenemia.

РАСПОЗНАВАНИЕ ВЫРАЖЕНИЙ ЭМОЦИЙ
НА ЛИЦЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВА. Чижык¹, П. Ройевска¹, К. Полак², А. Подфигурна-Стопа¹, С. Козловски³, Б. Мечекальски¹¹Познанский университет медицинских наук, Познань, Польша²Университет Пизы, Пиза, Италия³Астрономический центр Николая Коперника, Варшава, Польша

Введение. Выражение эмоций является одним из основных психологических способностей. Половые гормоны способны модулировать процесс интерпретации выражения эмоций, как это было показано у пациентов с синдромом Тернера.

Цель исследования — оценка способности интерпретировать выражение эмоций у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Материал и методы. Участники исследования выполняли визуальные эмоциональные задания, в которых их просили распознать эмоции из 80 случайно выбранных выражений лица из набора NimStim (Тоттенхэм, 2009). При помощи специального программного обеспечения нам удалось оценить точность выражений эмоций на лице (в сравнении с NimStim проверочным набором) и времени, необходимого для представления ответа. Пациенты с психотической личностью были исключены из исследования с помощью личностного опросника Айзенка (EPQ). Все пациенты также прошли гормональное исследование с определением концентраций гонадотропинов, эстрадиола и андрогенов.

Пациенты. 80 женщин с диагнозом СПКЯ и гиперандрогенией были включены в исследование. Контрольная группа состояла из 60 здоровых, ановулирующих женщин, распределенных по возрасту.

Процедуры исследования. Каждая пациентка прошла визуальный эмоциональный тест и личностный опросник Айзенка при помощи специального программного обеспечения.

Основные оцениваемые параметры. Показатель точности (AR) и время, необходимое для распознавания эмоций (TE) для следующих эмоций: гнев, отвращение, страх, счастье, печаль, удивление, спокойствие и безразличие.

Результаты. У пациенток с СПКЯ было выявлено значительное снижение показателя точности (AR) для эмоций спокойствия ($0,76 \pm 0,09$) и удивления ($0,67 \pm 0,18$) в сравнении с контрольной группой ($0,81 \pm 0,09$, $0,79 \pm 0,08$ соответственно). Время, необходимое для распознавания эмоций для эмоции гнева, было выше в группе пациенток с СПКЯ. Концентрации эстрадиола показали статистическую тенденцию ($p=0,07$) к корреляции со временем, необходимым для распознавания эмоций для эмоции счастья в контрольной группе.

Выводы. В данном исследовании мы впервые показали, что пациенты с гиперандрогенией имеют признаки нарушения распознавания экспрессии эмоций на лице.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

СПКЯ, эмоции, гиперандрогения, выражение лица.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662535-36

PREGNANCY AND DELIVERY ASSOCIATED WITH
CUSHING'S DISEASES.A. Grigoryants¹, Z.E. Belaya², G.A. Melnichenko^{1,2}, L.K. Dzeranova², E.A. Pigarova², T.A. Ponomareva²¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. We evaluated retrospective cohort data from 22 patients whose pregnancy associated with proven Cushing's Disease (CD) in order to estimate its consequences for mother and child.

Material and methods. The data was collected from individual patients referred to our department and from the personal contact with patients whose data was available through the Russian database. All subjects had medical records sufficient to confirm CD.

Results. The following complications during pregnancy were suggested to be more common: arterial hypertension (45%), uterus hypertonus (41%), miscarriage risk (36%), late preeclampsia (18%), gestational diabetes (14%), fetal hypoxia (14%), placental detachment (10%). The common complications during delivery were entanglement umbilical cord of the fetus ($n=9$), fetal hypoxia ($n=8$), bleeding ($n=6$), arterial hypertension ($n=4$), CNS depression syndrome ($n=4$).

Women whose CD was manifested during or after the pregnancy had less complications as compared to women who had CD before pregnancy. The newly diagnosed during pregnancy or just after pregnancy patients with CD were more likely to achieve remission after the postpartum neurosurgery (100% of remission), as compared to women who suffered from CD before pregnancy (69% of remission). Moreover, the exacerbation of CD was registered after delivery (in 18 out of 22 subjects) and 50% (in 4 out of 8 subjects) recurrence rate in patients who were in remission before pregnancy.

The age of children ($n=22$) varied from 1 to 10 years, and 70% were practically healthy at the moment of examination. However, some children suffered from headache (27% or $n=6$), dizziness (27% or $n=6$) or expansion pyelocaliceal system (14% or $n=3$). The identified data seems to be not differed from the population. According to Russian database, 33% of children were born with health problems in 2014.

Conclusions. The complication rate in pregnancy rises with the activity of CD, but up to 70% of newborns are healthy and the existing health problems seems to be not specific. Up to 50% of patients with the history of CD might had the recurrences of the disease after the delivery. Consequently, pregnancy in CD should be prolonged, but careful examination must be recommended to all women with the history of CD after delivery.

KEYWORDS

Cushing's disease, pregnancy, delivery.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ У ПАЦИЕНТОК С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА (БИК)

С.А. Григорьянц¹, Ж.Е. Белая², Г.А. Мельниченко^{1,2}, Л.К. Дзеранова², Е.А. Пигарова², Т.А. Пономарева²

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель исследования — изучить течение беременности и родов, ассоциированных с гиперкортицизмом гипоталамического генеза, состояние здоровья пациенток и их детей после родов.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 22 женщины в возрасте 18—36 лет с установленным в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ за период 2005—2016 гг. эндогенным гиперкортицизмом, у которых

беременность была ассоциирована с болезнью Иценко—Кушинга (БИК). Проводились анкетирование пациенток и анализ медицинской документации для выявления особенностей течения беременности и родов с прицельным анализом осложнений, сроков гестации, антропометрических характеристик ребенка и состояния его здоровья.

Результаты. В период беременности наиболее часто наблюдались: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства (45%); риск выкидыша и преждевременных родов (36%); преэклампсия (18%), гестационный диабет (14%), гипоксия плода (14%). В период родов наиболее часто наблюдались двойное обвитие пуповиной плода ($n=9$); кровотечения ($n=6$); гипертензивные расстройства ($n=4$); синдром угнетения ЦНС плода ($n=4$).

Среди женщин, у которых дебют БИК состоялся в гестационный и послеродовой период, осложнения в родах зарегистрированы у 4 из 9 человек. В результате лечения в 100% удалось добиться ремиссии. В то время как у женщин, имевших до беременности БИК, осложнения в родах наблюдались у 13 из 13 человек и ремиссии удалось добиться в 69%.

После родов отмечено ухудшение течения БИК у 18 из 22 пациенток. Рецидивы наблюдались в 50% среди 8 пациенток.

На момент исследования возраст рожденных детей ($n=22$) составил от 1 года до 10 лет. Среди детей до 70% практически здоровы, у остальных выявлены головокружения и головная боль (27% или $n=6$), расширение чашечно-лоханочной системы почек (14% или $n=3$). Зарегистрированные результаты значимо не отличаются от популяции. Согласно статистическим данным Минздрава России на 2014 г., 33,1% детей родились больными.

Выводы. Частота осложнений в период беременности увеличивается по мере возрастания активности БИК. Однако до 70% рожденных детей здоровы и выявляемые отклонения неспецифичны. Среди беременных с БИК в анамнезе риск рецидива достигает 50%. Кроме того, у большинства пациенток отмечается усугубление БИК после родов. В связи с этим женщины с БИК в анамнезе должны быть тщательно обследованы в послеродовом периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Болезнь Иценко—Кушинга, беременность, роды.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662536-37

CHRONIC INTENSE PHYSICAL ACTIVITY CHANGES THE HORMONAL ASSET IN FEMALE VOLLEYBALL PLAYERS

S. De Vincentis¹, S. Vezzani¹, L. Roli², T. Trenti², M. Simoni¹, D. Santi¹

¹University of Modena and Reggio Emilia Modena, Modena, Italia

²Azienda Unita Sanitaria Locale di Modena, Modena, Italia

Background. Intense physical exercise influences the secretion of hormones involved in several metabolic processes. In particular, an acute cortisol (C) and growth hormone (GH) increase after an acute physical activity is widely demonstrated in literature. Moreover, the testosterone (T)/C ratio was re-

cently proposed as a performance index in male athletes. On the contrary, little is known about hormonal changes in women under physical activity and only few studies evaluated the hormonal trend in an extended period of time.

Aim. To evaluate the hormonal changes during an annual volleyball female regular season.

Methodology. A longitudinal, retrospective, observational clinical trial was carried out. 28 female professional volleyball players belonging to the same team were enrolled. For each subject, blood samples were collected after 36 hours of rest in four visits. Visit 1 was performed at the beginning of the training phase, visit 2 and 3 were performed during and Visit 4 were performed at the end of the regular season. GH, insulin-like growth factor (IGF)-1, T and C were assessed by immunoenzymatic assays.

Results. Both GH and IGF-1 were above the normal range at visit 1 (5.08 ± 5.22 ng/ml; 265.88 ± 105.85 ng/ml). In particular, 5 (17.8%) athletes had GH above the normal range. No alterations of other hormones were found at Visit 1. C significantly changed during the regular season ($p=0.009$), with higher levels at Visit 2 ($p=0.049$), compared to visit 1 and the following visits. Similarly, T significantly changed during the season ($p=0.013$), even if a clear trend was not demonstrated. The post-hoc test showed two peaks of T at Visit 2 and Visit 4 ($p=0.029$ and $p=0.024$, respectively). Accordingly, the T/C ratio significantly changed during visits ($p=0.009$), decreasing of about 30% in the first phase of the regular season, suggesting an overreaching of subjects enrolled.

Conclusion. Here we found that chronic intense physical activity influences hormonal levels in female volleyball players. In particular, C secretion is increased at the beginning of the regular season, whereas T serum levels shows a significant fluctuation during the regular season. Moreover, we suggest that T/C ratio could be useful in the evaluation of the training overload in female athletes.

KEYWORDS

Physical activity, testosterone/cortisol ratio, growth hormone, volleyball.

РЕГУЛЯРНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА ИЗМЕНЯЕТ ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СПОРТСМЕНОК ВОЛЕЙБОЛЬНОГО СПОРТА

S. De Vincentis¹, S. Vezzani¹, L. Roli², T. Trenti², M. Simoni¹, D. Santi¹

¹University of Modena and Reggio Emilia Modena, Modena, Italia

²Azienda Unita Sanitaria Locale di Modena, Modena, Italia

Интенсивная физическая нагрузка влияет на секрецию гормонов, которые задействованы в ряде метаболических процессов. В частности, в литературе широко обсуждается повышение кортизола (К) и гормона роста (ГР). Более того, соотношение тестостерона (Т) и кортизола недавно было предложено в роли индекса физической нагрузки атлетов мужского пола. Вместе с тем мало известно о том, как меняется гормональный фон у женщин под воздействием физических нагрузок, и лишь в нескольких исследованиях обсуждаются гормональные изменения в течение продолжительного времени наблюдения.

Цель исследования — оценить изменения гормонального статуса у женщин-волейболисток в течение годового игрового сезона.

Материал и методы. Было проведено продольное ретроспективное клиническое исследование. Были привлечены 28 женщин — профессиональных игроков, участниц одной команды. У каждой участницы был взят анализ крови после 36 ч отдыха. Всего состоялось 4 визита к врачу. Первый анализ был взят до начала тренировочного сезона, второй и третий анализы были взяты во время сезона и четвертый — по окончании сезона интенсивных тренировок. Уровень ГР, инсулинподобного фактора роста-1 (ИФР-1), К и Т был исследован с помощью ИФА.

Результаты. Уровень ГР и ИФР-1 был выше нормы уже в первое посещение ($5,08 \pm 5,22$ нг/мл; $265,88 \pm 105,85$ нг/мл) у 5 (17%) спортсменок. Остальные исследуемые гормоны оставались в пределах нормальных значений. В течение тренировочного сезона существенные изменения претерпел уровень К ($p=0,009$) с уровнем гормона выше во второй точке в сравнении с первой ($p=0,049$) и в сравнении с другими точками. Аналогичные результаты получены в отношении Т, уровень которого значительно изменился во время тренировочного сезона ($p=0,013$), несмотря на то что четкого тренда продемонстрировать не удалось. Апостериорный анализ выявил два пика Т: во второе и четвертое обследования ($p=0,029$ и $p=0,024$ соответственно). В соответствии с этим соотношение Т/К изменилось в течение визитов ($p=0,009$) в сторону снижения примерно на 30% во время первой фазы тренировочного сезона, что может свидетельствовать о чрезмерных нагрузках для исследуемых спортсменок.

Выводы. В данной работе мы показали, что регулярные интенсивные физические нагрузки влияют на уровень гормонов у спортсменок-волейболисток. В частности, в начале тренировочного сезона повышается секреция кортизола, в то время как уровень тестостерона значительно колеблется в течение всего сезона. Кроме того, мы предлагаем рассмотреть возможность применения соотношения Т/К в виде индикатора наличия чрезмерных нагрузок для женщин-спортсменок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Физическая нагрузка, соотношение тестостерон/кортизол, гормон роста, волейбол.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662537-38

COMPARISON THE SEXUALITY OF 26—36-YEARS-OLD LITHUANIAN HEALTHY AND TYPE-1 DIABETIC MALES WITH OLDER THAN 40 YEARS MEN SEXUALITY OF 8 EUROPEAN COUNTRIES

T. Kurakovas¹, I. Banisauskaitė¹, I. Matuleviciute¹, J. Jureviciute¹, V. Matulevicius¹, R. Ostrauskas¹, R. Verkauskiene¹, V. Urbanavicius²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Aim — sexuality of 26—36-year-old type 1 diabetes mellitus patients (T1D) was compared with published results of sexuality of healthy men from general population (HM) and sexuality of European Male Ageing Study (EMAS) different age more than 40-year-old men, assessed using EMAS- Sexual Functioning Questionnaire (SFQ).

Material and methods. EMAS-SFQ was answered by 122 T1D patients with different duration of disease. Results were presented as scores of sexuality domains and ratio of percent of specific sexual parameter of Lithuanian HM or T1D divided to percent of different age of EMAS or different cities investigated in EMAS. Results of HM of 26—36-year-old were comparable with these of EMAS 40—49-year-old men, and results of T1D of 26—36-year-old were similar with these of EMAS 50—59-year-old men.

Results. Masturbation (M) score of HM was statistically higher than in T1D males ($p < 0.05$). This increase was independent of duration of T1D, but was due to lower number of men who never masturbate (lower number of 0 points in calculating the M score). Comparison of M score between HM and T1D who ever masturbated did not reveal statistically significant result. M did not differ significantly between the groups of males with regular, non-regular sexual partner and without partner at all ($p = 0.811$). The same result appears when T1D and HM groups are analysed separately. When the M of T1D males are compared with HM statistically significant difference of M ($p < 0.01$) was observed from the first 0—5 years of the disease. When males having regular or non-regular sex partner were compared with the ones without partner at all in the groups of HM, T1D males and the group of all participants, statistically significant differences of M was observed only in T1D male group ($p = 0.048$) but not in the groups of healthy males ($p = 0.773$) or all participants ($p = 0.160$).

Sexual functioning distress was higher in T1D in all the groups of the duration of disease, including 0—9-year-duration of diabetes, in comparison with HM and EMAS 40—70+.

Negative changes of sexual functioning were statistically significant only than comparing the whole group of T1D and HM, but differed significantly comparative with EMAS 50—70+ men. Used as single item of erectile dysfunction is also useful and is highly discriminative in most cases. Low incidence of erectile dysfunction is evident in comparison of HM with all the other groups of investigated men.

Conclusions. Use of multidomain sexual function questionnaire EMAS-SFQ proved to be useful for sexuality investigation of the males of different ages. Multiple domains have its own prerogatives, but use of single items (masturbation and erection) may be equally important. Since healthy men sexuality of 26—36-years is comparable with EMAS 40—49-year-old men, and 26—36-year-old T1D is similar to EMAS 50—59-year-old men, «plateau» of HM during 20—60 years is expected and decreased sexuality early in 40 years may be a sign of aging in males.

KEYWORDS

Sexuality, type 1 diabetes, European male ageing study, Sexual Function Questionnaire, EMAS SFQ.

СРАВНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕКСУАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН 26—36-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА И БОЛЬНЫХ ПЕРВЫМ ТИПОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА С МУЖЧИНАМИ СТАРШЕ 40 ЛЕТ ИЗ 8 ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН

T. Kurakovas¹, I. Banisaukaite¹, I. Matuleviciute¹, J. Jureviciute¹, V. Matulevicius¹, R. Ostrauskas¹, R. Verkauskiene¹, V. Urbanavicius²

¹Литовский университет для наук здравоохранения, Литва

²Вильнюсский университет, Литва

Цель исследования — сексуальная функция 26—36-летних больных сахарным диабетом 1-го типа

(СД1) была сравнена с опубликованными результатами сексуального функционирования здоровых мужчин из общего населения (ЗМ) и участников старше 40 лет «Исследования Европейского Мужского Старения» (EMAS) и оценена с использованием EMAS «Анкеты для оценки сексуальной функции» (SFQ).

Материал и методы. Анкету EMAS-SFQ заполнили 122 больных СД1 различной длительностью заболевания. Результаты были представлены в качестве бальной оценки и процентного соотношения определенного сексуального параметра литовских ЗМ или СД1, разделенные на процент различных возрастов участников EMAS или разных городов, изученных в EMAS. Результаты ЗМ 26—36-летнего возраста были сопоставимы с таковыми у EMAS 40—49-летних мужчин, и результаты 26—36-летних больных СД1 были схожи с участниками EMAS 50—59-летнего возраста. Мастурбаторная активность (М) у ЗМ была статистически выше по сравнению с мужчинами с СД1 ($p < 0,05$). Данное увеличение не зависит от продолжительности СД1, но это произошло из-за низкого числа мужчин, которые никогда не мастурбировали (наименьшее число в 0 баллов при вычислении М-параметра). Сравнение М у ЗМ и больными с СД1, которые когда-либо мастурбировали, не выявило статистически значимого результата.

Результаты. М существенно не отличалась между группами мужчин с регулярным, нерегулярным и при отсутствии полового партнера вообще ($p = 0,811$). Тот же результат появлялся при отдельном анализировании больных СД1 и ЗМ групп. При сравнении М пациентов с СД1 и ЗМ статистически значимая разница М ($p < 0,01$) наблюдалась с первых 5 лет продолжительности болезни. Было установлено, что когда мужчин с регулярным или нерегулярным половым партнером сопоставляли с теми, кто без партнера вообще, в группах ЗМ, СД1 и всех участников, то статистически значимые различия в М наблюдались только в группе больных с СД1 ($p = 0,048$), а не в группах здоровых мужчин ($p = 0,773$) или всех участников ($p = 0,160$). Уровень сексуального дистресса был выше у больных с СД1 с разной продолжительностью болезни, в том числе первого десятилетия длительности сахарного диабета по сравнению с ЗМ и участниками EMAS 40—70+. Изменения показателей сексуального функционирования были достоверно негативными сравнительно с пациентами с СД1 и ЗМ, но значительно отличались относительно мужчин EMAS 50—70+. Использование в качестве отдельного параметра эректильную дисфункцию тоже полезно и весьма характерно в большинстве случаев. Низкая частота эректильной дисфункции очевидна при сопоставлении ЗМ со всеми другими группами исследуемых участников.

Выводы. Мультидоменная EMAS-SFQ «Анкета Для Оценки Сексуальной Функции у Мужчин» оказалась полезным инструментом для анализа особенностей сексуального функционирования мужчин разных возрастов. Разнообразные параметры имеют свои собственные prerogatives, однако использование отдельных элементов (мастурбаторная активность и эректильная дисфункция) может быть в равной степени важным. Поскольку сексуальная функция здоровых мужчин не отличается от участников EMAS 40—49-летнего мужчины, и она сходна в группах 26—36-летних больных СД1 и участников EMAS 50—59-летнего возраста, то «плато» ЗМ в течение 20—60 лет

ождается, и снижение сексуальности после 40 лет может быть признаком старения у мужчин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сексуальная функция, сахарный диабет 1-го типа, исследование Европейского Мужского Старения, анкета для оценки сексуальной функции у мужчин, EMAS SFQ.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662539-40

EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF THE PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR VARDENAFIL ON SERUM LEVELS OF ADRENAL AND TESTICULAR STEROIDS IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

D. Santi¹, A.R.M. Granata¹, E. Pignatti¹, T. Trenti², L. Roli², R. Bozic³, S. Zaza⁴, V. Rochira¹, C. Carani¹, E. Magnani^{1,4}, M. Simoni¹

¹University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

²Azienda Unita Sanitaria Locale di Modena, Italy

³PerkinElmer, Milan, Italy

⁴Shimadzu Italia, Milan, Italy

Background. Steroidogenesis is a complex enzymatic process in which cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) play an important role. Phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i) increase cGMP, improving NO availability.

Objective. To investigate whether long-term, chronic treatment with the PDE5i Vardenafil affects adrenal and testicular steroidogenesis in diabetic men, using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS).

Design. A longitudinal, prospective, investigator-started, randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical-trial was carried out.

Setting and participants. 54 male patients affected by T2DM diagnosed within the last 5 years were enrolled. 26 and 28 patients were assigned to the verum and placebo-group, respectively.

Interventions. The study consisted of an enrolment phase, a treatment phase (24 weeks) (Vardenafil/placebo 10 mg twice-daily), and a follow-up phase (24 weeks).

Outcome measurements. Progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17OHP), androstenedione (A), testosterone (T), dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulphate (DHEAS), corticosterone, 11-deoxycortisol and cortisol (C), were evaluated using LC-MS/MS.

Results. No differences were seen in sex testicular steroids between study and control group. For the adrenal gland, steroids were considered according to the zona in which they are produced. Considering steroids produced in the zona fasciculata, no significant differences were seen in 11-deoxycortisol and C among visits, both in the study and in the control group. For the zona reticularis, DHEA significantly decreased during treatment only in the study group ($p=0.007$). At post-hoc test DHEA showed higher levels at visit 2 and 8 than in other visits. The DHEAS/DHEA ratio significantly increased during treatment only in the verum group. Considering the adrenal zona glomerulosa, corticosterone significantly changed among visits both in the study and in the control group ($p<0.001$). At post-hoc test, in

both groups, corticosterone was significantly higher at visit 2 ($p=0.028$), 8 ($p=0.003$) and 10 ($p=0.044$), i.e. in coincidence with the complete clinical and instrumental examination performed only at these visits according to the study protocol.

Conclusions. This is the first double-blind, placebo-controlled clinical-trial in which steroidogenesis is extensively investigated by LC-MS/MS in T2DM men chronically treated with Vardenafil for 6 months, and followed-up for 6 months after therapy-withdrawal. Chronically administered Vardenafil reduces DHEA levels and increases DHEAS/DHEA ratio as possible consequences of modulation of steroidogenic enzymes by tissue changes in cGMP and/or cAMP availability. A possibly stress-related increase in corticosterone is suggested for the first time.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus, adrenal steroids, testicular steroids, phosphodiesterase inhibitor.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ВАРДЕНАФИЛА НА УРОВЕНЬ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ И ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

D. Santi¹, A.R.M. Granata¹, E. Pignatti¹, T. Trenti², L. Roli², R. Bozic³, S. Zaza⁴, V. Rochira¹, C. Carani¹, E. Magnani^{1,4}, M. Simoni¹

¹University of Modena and Reggio Emilia, Модена, Италия

²Azienda Unita Sanitaria Locale di Modena, Модена, Италия

³PerkinElmer, Милан, Италия

⁴Shimadzu Italia, Милан, Италия

Введение. Стероидогенез представляет собой сложный ферментативный процесс, в котором циклический аденозин-монофосфат (цАМФ) и гуанозин-монофосфат (цГМФ) играют важную роль. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5i) увеличивают цГМФ, увеличивая таким образом доступность NO.

Цель — исследовать как длительное применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа варденафила влияет на надпочечниковый и тестикулярный стероидогенез у больных сахарным диабетом с применением жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS/MS).

Дизайн. Длительное, проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое клиническое исследование.

Материал и методы. В исследование включены 54 пациента мужского пола, страдающие СД2, который был диагностирован в течение последних 5 лет. 26 и 28 пациентов были отнесены к группе, получающей исследуемый препарат и плацебо соответственно.

Вмешательства. Исследование состояло из фазы регистрации, фазы лечения (24 нед) (варденафил 10 мг/плацебо 2 раза в день) и фазы наблюдения (24 нед).

Контролируемые параметры: прогестерон (P), 17-гидроксипрогестерон (17OHP), андростендион (A), тестостерон (T), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), ДГЭА сульфат (ДГЭАС), кортикостерон, 11-дезоксикортизола и кортизол (C) были оценены с использованием жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии.

Результаты. Никаких различий не было отмечено в уровне тестикулярных андрогенов в исследуемой и кон-

трольной группах. Для надпочечников стероиды были оценены в соответствии с зоной, в которой они синтезируются. При анализе андрогенов пучковой зоны не было выявлено существенных различий в уровне 11-дезоксикортизола как в исследуемой, так и в контрольной группе. В сетчатой зоне — уровень ДГЭА значительно снизился во время лечения только в исследуемой группе ($p=0,007$). При ретроспективном анализе более высокие уровни ДГЭА были зафиксированы на 2-м и 8-м визитах. Отношение ДГЭАС/ДГЭА значительно увеличилось во время лечения только в группе, получающей препарат. Что касается клубочковой зоны надпочечников, уровень кортикостерона существенно изменился в ходе визитов как в исследуемой, так и в контрольной группе ($p<0,001$). При ретроспективном анализе в обеих группах уровень кортикостерона был значительно выше на 2, 8 и 10-м визитах ($p=0,028$, $p=0,003$ и $p=0,044$ соответственно), т.е. в соответствии с полным клинико-инструментальным обследованием, которое выполнялось только на этих визитах в соответствии с протоколом исследования.

Выводы. Это первое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором стероидогенез подробно исследован методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии при СД2 у мужчин, получавших варденафил в течение 6 мес, и последующим периодом наблюдения 6 мес. Длительное применение варденафила снижает уровень ДГЭА и увеличивает соотношение ДГЭАС/ДГЭА, возможно, вследствие модуляции ферментов стероидогенеза, а именно цГМФ и/или цАМФ в тканях. Повышение кортикостерона, возможно, стресс-индуцированное, отмечено однократно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сахарный диабет 2-го типа, надпочечниковые стероиды, половые стероиды, ингибитор фосфодиэстеразы.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662540-41

MRNA ANALYSIS OF GENES RESPONSIBLE FOR IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPHIC HYPOGONADISM

A.S. Loktionova¹, N.G. Eneva², K.A. Khusniyarova,
L.N. Nefedova, A.I. Kim, A.V. Dreval¹,
I.A. Ilvayskaya¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Background. Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is a disorder characterized by delayed or absent pubertal development due to pathology of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. HH may be both congenital (Kallmann's syndrome) and sporadic. Congenital or isolated HH is divided into with anosmia/hyposmia (KS) and with normal olfaction (nHH). Nowadays several tens of genes involved in the functioning of the reproductive axis are known. However DNA lesions can be found just in 5—15% of such cases of HH.

Aim. So we decided to measure mRNA expression of several genes which can be found in leukocytes of peripheral blood

— namely GNRHR and GNRH1 (are necessary for adequate biological effect of GnRH); PROK2 and CHD7 (are responsible for the migration of GnRH neurons), WDR11 and DUSP6 (are involved in normal sexual development).

Material and methods. A quantitative determination of mRNA expression of these genes were completed in the fresh peripheral blood sample by PCR in real time.

Results. Examined patients: 9 women with hypogonadotropic hypogonadism (age from 18 to 28 y.o.); duration of the disease from 2 to 15 years; 3 of them — amenorrhea I and 6 — amenorrhea II. Reasons of amenorrhea II were: stress, excessive exercises, rapid body weight loss, past use of oral contraceptives. The control group: 19 healthy women; age from 19 to 37 y.o.; with regular ovulatory menstrual cycle, some of them have children. mRNA expression of examined genes differed from normal patterns in each case of hypogonadotropic hypogonadism. Changes in GNRHR, GNRH1 and DUSP6 mRNA expression were found in most of cases. However variations of mRNA expression were multidirectional in each case and there was no similarity among expression profiles of patients according to amenorrhea type or anamnestic factors.

Conclusions. According to our preliminary results, in women with hypogonadotropic hypogonadism the functional activity damage of «reproductive-responsible» genes could be found in each case. Probably mRNA expression measuring could be a perspective method for proving hypothalamo-pituitary level of reproductive disorders and may help to determine which genes should be tested for DNA impairment.

KEYWORDS

mRNA, gene expression, hypogonadotrophic hypogonadism.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗВИТИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

A.C. Локтионова¹, Н.Г. Енева², К.А. Хусниyarova,
Л.Н. Неведова², А.И. Ким², А.В. Древал¹,
И.А. Иловайская¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Обоснование и цель. Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) — синдром, характеризующийся задержкой либо отсутствием полового созревания вследствие нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. ГГ может быть как наследственным (например, синдром Кальмана), так и спорадическим. На сегодняшний день известно несколько десятков генов, продукты которых вовлечены в становление и нормальное функционирование репродуктивной оси. Повреждения ДНК обнаруживаются только в 5—15% случаев ГГ. По этой причине в нашем исследовании мы использовали количественное измерение экспрессии некоторых известных генов, ответственных за репродуктивную функцию, РНК которых обнаруживается в лейкоцитах периферической крови. Это гены *GNRHR* и *GNRH1* (необходимы для обеспечения нормального биологического эффекта ГнРГ); *PROK2* и *CHD7* (ответственны за миграцию ГнРГ-нейронов из места их образования в носовой плакоде к месту функционирования в

гипоталамусе), *WDR11* и *DUSP6* (вовлечены в процесс нормального полового развития).

Материал и методы. 9 женщин, страдающих синдромом гипогонадотропного гипогонадизма (возраст от 18 до 29 лет, длительность заболевания от 2 до 15 лет), у 3 из них ГГ сопровождался первичной аменореей, у 6 — вторичная аменорея. Контрольная группа: 19 здоровых женщин (в возрасте от 19 до 37 лет) с регулярным овуляторным менструальным циклом, некоторые из них имеют детей. У всех пациентов и субъектов контрольной группы были взяты образцы периферической венозной крови, далее проводилось разделение крови на фракции, после чего из лейкоцитов экстрагировалась РНК. Затем была проведена ПЦР в реальном времени, обладающая точностью количественного измерения.

Результаты. Количественная экспрессия вышеуказанных генов отличалась от нормальных паттернов экспрессии у каждого из пациентов. Изменения экспрессии *GNRHR*, *GNRH1* и *DUSP6* были найдены в большинстве случаев. В то же время отклонения экспрессии генов были разнонаправленными и не было найдено сходств в экспрессионных профилях пациентов в соответствии с типом аменореи, анамнестическими факторами и т.д.

Выводы. Согласно нашим предварительным результатам, отклонения от нормальной функциональной активности генов, ответственных за репродуктивную ось, могут быть обнаружены у всех женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом. Возможно, измерение РНК-экспрессии может стать перспективным методом диагностики гипоталамо-гипофизарного уровня нарушений при репродуктивных расстройствах, а также сможет помочь определить гены, имеющие структурные нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мРНК, экспрессия генов, гипогонадотропный гипогонадизм.



doi: 10.14341/probl201662541-42

PHYSIOLOGICAL CHANGES OF ADIPOKINES DURING THE MENSTRUAL CYCLE

M. Šrámková^{1,2}, M. Dušková¹, J. Vítků¹, J. Včelák¹, P. Matucha¹, O. Bradnová¹, J. Cordeiro², L. Stárka¹

¹Institute of Endocrinology, Prague, Czech Republic

²Charles University, Prague, Czech Republic

Background. The cyclical effects of hormones during the menstrual cycle (MC) are responsible for driving ovulation. The information about roles of adipokines within the scope of MC are not definite. Leptin plays a role in sexual function and regulating the onset of puberty. Thin girls often fail to ovulate or release an egg from an ovary during menstruation cycles. Leptin also acts on specific receptors in the hypothalamus to inhibit appetite. Levels of leptin are increased in women suffering from premenstrual syndrome.

Aim — the aim of our study was to describe physiological changes of selected steroids and adipokines at healthy women during the MC.

Material and methods. Twenty-seven women with regular menstrual cycles were included in the study. Each sample was collected in cooled EDTA tubes, centrifuged at 2000 rpm in a refriger-

ated centrifuge, and stored at -80°C . For all samples we measured luteinizing hormone (LH), follicular stimulating hormone (FSH), sex hormone-binding globulin (SHBG), testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), estradiol, 7α -DHEA, 7β -DHEA, 7-oxoDHEA, 17-hydroxyprogesterone (17-OH P), progesterone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by RIA and IRMA. Levels in plasma of hormones associated with food intake (c-peptide, ghrelin, GIP, GLP, GLP-1, glucagon, insulin, leptin, PAI-1, resistin and visfatin) were measured using magnetic bead-based multiple assays (x-MAP technology, «Luminex Corporation»). Two kits were used: the 10-plex Bio-Plex Pro Human Diabetes assay and the 2-plex Bio-Plex Pro Human Adiponectin and Adipsin assay (both «Bio-Rad Laboratories»).

Patients. Twenty-seven women with regular menstrual cycles (cycle length 28 ± 2 days) were included in the study. The average age of the women was 31.8 ± 3.56 , and average BMI 22.9 ± 2.8 . The women used no hormonal contraceptives or other medicines influencing the production of steroid hormones, and were non-smokers. Before enrollment in the study, all signed informed consent that was approved by the local ethical committee of the Institute of Endocrinology.

Intervention. Fasting blood samples were taken in the morning between 7 and 8 am. The first sampling was done at the start of the menstrual cycle (1st or 2nd day). Subsequent samples were taken at regular intervals every three days, for a total of 10 samples taken during the study.

Main outcome measures. During the MC we found increased levels of testosterone, estradiol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone during ovulation. SHBG gradually increased after ovulation. There was a significant decrease in resistin levels during ovulation, followed by an increase in the latter part of the cycle. Adipsin showed a notable increase during ovulation, but this increase was not statistically significant.

Results. Classical changes in gonadotropins, estrogens and progesterone during the menstrual cycle are accompanied by less striking but significant changes in 17-hydroxyprogesterone and testosterone. No significant changes show dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites. Adipokines show a tendency to increase during ovulation, while ghrelin and resistin decrease. There is also a remarkable association of sex hormone binding globuline (SHBG) on the day of the cycle.

Conclusions. Our results demonstrate that changes to adipokines during the menstrual cycle are not substantial. Differing leptin levels are characteristic for premenstrual syndrome. Precise descriptions of physiological changes in healthy women are important in helping us understand the significance of the changes accompanying various pathological states.

KEYWORDS

Adipokines, menstrual cycle.

ACKNOWLEDGEMENT

The project was supported by grants GAUK 1254314.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АДИПОКИНОВ В ТЕЧЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

M. Šrámková^{1,2}, M. Dušková¹, J. Vítků¹, J. Včelák¹, P. Matucha¹, O. Bradnová¹, J. Cordeiro², L. Stárka¹

¹Institute of Endocrinology, Прага, Чехия

²Charles University, Прага, Чехия

Обоснование. Циклические эффекты гормонов во время менструального цикла (МЦ) ответственны за на-

ступление овуляции. Информация о роли адипокинов в течение МЦ не определена. Лептин играет определенную роль в сексуальной функции и регуляции наступления половой зрелости. У худых девушек часто не наступает овуляция или яйцеклетка не выходит из яичника во время МЦ. Лептин также воздействует на специфические рецепторы в гипоталамусе, снижая аппетит. Уровень лептина повышается у женщин, страдающих от предменструального синдрома.

Цель исследования — описать физиологические изменения выбранных стероидов и адипокинов у здоровых женщин во время МЦ.

Материал и методы. В исследование были включены 27 женщин с регулярным МЦ. Забор крови был произведен в охлажденные пробирки с ЭДТА, пробирки центрифугированы при 2000 об/мин в центрифуге с охлаждением и хранились при -80°C . Во всех образцах был определен уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), эстрадиола, 7α -ДГЭА, 7β -ДГЭА, 7-оходГЭА, 17-гидроксипрогестерона (17-ОН Р), прогестерона, кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ) с помощью РИА и ИРМА. В плазме был определен уровень гормонов, связанного с приемом пищи (С-пептид, грелин, ГИП, ГПП, GLP-1, глюкагон, инсулин, лептин, PAI-1, резистина и вистафин) с помощью магнитных бусинок на основе анализа многократных проб (x-MAP технологии, «Luminex Corporation»). Были использованы два набора: 10-plex Bio-Plex Pro Human Diabetes и 2-plex Bio-Plex Pro Human Adiponectin and Adipsin («Bio-Rad Laboratories»).

Пациенты. В исследование были включены 27 женщин с регулярным менструальным циклом (длина цикла 28 ± 2 дня). Средний возраст женщин составил $31,8\pm 3,56$ года, а средний индекс массы тела (ИМТ) — $22,9\pm 2,8$ кг/м². Женщины не использовали ни один гормональный контрацептив или другие лекарства, влияющие на выработку стероидных гормонов, не курили. До включения в исследование все подписали информиро-

ванное согласие, которое было одобрено местным этическим комитетом Института эндокринологии.

Вмешательства. Забор крови проводился утром натощак между 7.00 и 8.00. Первый забор проб был выполнен в начале МЦ (1-й или 2-й день). Последующие образцы были взяты через регулярные промежутки времени каждые 3 дня, в общей сложности 10 образцов, взятых в ходе исследования.

Основные критерии оценки. В течение МЦ мы обнаружили повышенный уровень тестостерона, эстрадиола, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона во время овуляции. SHBG постепенно увеличивается после овуляции. Было выявлено значительное снижение уровней резистина во время овуляции, с последующим увеличением во второй половине цикла. Адипсин показал заметное увеличение в период овуляции, но это увеличение не было статистически значимым.

Результаты. Классические изменения в уровне гонадотропинов, эстрогенов и прогестерона во время менструального цикла сопровождаются менее значительными, но существенными изменениями уровня 17-гидроксипрогестерона и тестостерона. Никаких существенных изменений не было продемонстрировано в уровне дегидроэпиандростерона и его 7-окисленных метаболитов. Адипокины демонстрируют тенденцию к увеличению во время овуляции, а грелин и резистин снижение. Существует заметная взаимосвязь ГСПГ с днем цикла.

Выводы. Полученные результаты показывают, что изменения адипокинов во время менструального цикла не являются существенными. Отличающиеся уровни лептина характерны для предменструального синдрома. Точные описания физиологических изменений у здоровых женщин играют важную роль, помогая нам понять значение изменений, сопровождающих различные патологические состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Адипокины, менструальный цикл.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Работа выполнена при поддержке гранта GAUK 1254314.

Session 6: Obesity, Adipose Tissue Metabolism and Insulin Resistance

Секция 6: Ожирение, метаболизм жировой ткани и инсулинорезистентность

doi: 10.14341/probl201662543

IMPACT OF WEIGHT LOSS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AFTER BARIATRIC SURGERY

B. Leca¹, I. Stanca¹, S. Florea¹, S. Fica^{1,2}, A.E. Sirbu^{1,2}¹Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania²University of Medicine and Pharmacy «Carol Davila», Bucharest, Romania

Introduction. Obesity is a chronic disease with a great impact on the cardiovascular system through its association with type II diabetes, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome (MetS) and also through direct alterations in cardiac performance and morphology. Recent long term studies prove that substantial weight loss obtained via bariatric surgery is capable of improving cardiac risk factors associated with severe obesity, decreasing the mortality rates.

Aim — to assess the long-term changes in cardiovascular risk and cardiac structure in obese patients who had lost weight after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG).

Material and methods. Fifty-two severe obese patients (44±9 years, 57.7% women, BMI 45±8 kg/m²) underwent clinical and biochemical examination and Doppler echocardiograms before and 5 years after LSG.

Results. Pre-operatively, 78.4% of patients were hypertensive, 46.2% had diabetes, 73.1% MetS and 44.2% presented left ventricle hypertrophy (LVH), reflecting high cardio-metabolic risk. The patients reassessment was made 61.7±10.5 months after LSG, when a decrease in BMI of 21.9±10% was achieved ($p<0.001$). The prevalence of hypertension (64.7%), diabetes (32.7%) and MetS (28.8%) decreased compared to the pre-operative examination ($p=0.019$, $p<0.001$, $p=0.036$). An increase in left ventricle mass and left ventricle mass index (LVMI) ($p<0.001$) and in the prevalence of LVH (57.7%; $p=0.001$) was recorded. Patients were divided into two groups based on the decrease in LVMI (positive response — 38.5%) or increase in LVMI post-surgery (negative response — 61.5%), compared with pre-operative values. The group of patients with negative response had lost less weight ($p=0.006$), had a poor glycemic control ($p=0.022$), and higher systolic ($p=0.004$) and diastolic ($p=0.030$) pressure values compared to the first evaluation.

Conclusion. The increase of LVMI after LSG indicates that this study should continue, including a larger number of patients. It is important to identify the factors that can predict an inappropriate response to surgery, in order to prevent and treat them.

KEYWORDS

Bariatric surgery, left ventricle mass index, left ventricle hypertrophy.

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА НА РАБОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ИСХОДЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

B. Leca¹, I. Stanca¹, S. Florea¹, S. Fica^{1,2}, A.E. Sirbu^{1,2}¹Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania²University of Medicine and Pharmacy «Carol Davila», Bucharest, Romania

Введение. Ожирение является хроническим заболеванием, характеризующимся существенным влиянием на развитие патологии сердечно-сосудистой системы как за счет развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, метаболического синдрома (МЕТс), так и через непосредственное воздействие на работу и морфологию сердечной мышцы. Недавние долгосрочные исследования показали, что значительная потеря массы тела в исходе бариатрических операций способствует снижению риска внезапной смерти и других факторов, связанных с морбидным ожирением.

Цель исследования — оценить долгосрочные изменения сердечно-сосудистых рисков и структурных параметров у пациентов с морбидным ожирением после лапароскопической продольной резекции желудка (LSG).

Материал и методы. Пятьдесят два пациента с морбидным ожирением (44±9 лет, 57,7% женщин, ИМТ 45±8 кг/м²) прошли клиническое и биохимическое обследование до и через 5 лет после LSG. Также всем пациентам была проведена доплер-эхокардиография.

Результаты. На момент включения в исследование 78,4% пациентов страдали АГ, 46,2% — СД2, у 73,1% был выявлен МетС и 44,2%, по данным обследования, имели гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), что свидетельствует о высоком кардио-метаболическом риске. При осмотре пациентов в динамике через 61,7±10,5 мес после LSG, было отмечено достоверное снижение ИМТ до 21,9 кг/м² ±10% ($p<0,001$). Выявлено снижение количества пациентов с АГ (64,7%), СД2 (32,7%) и МЕТс (28,8%) по сравнению с данными предоперационного обследования ($p=0,019$, $p<0,001$, $p=0,036$). В ходе предоперационного обследования выявлено увеличение массы левого желудочка и индекса левого желудочка (ИММЛЖ) ($p<0,001$), у большинства пациентов — ГЛЖ (57,7%; $p=0,001$). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от динамики ИММЛЖ после оперативного лечения: положительный ответ (рост) — 38,5% и отрицательный ответ (регресс) — 61,5%. В группе пациентов с отрицательным ответом наблюдалась минимальная потеря массы тела ($p=0,006$), неудовлетворительный гликемический контроль ($p=0,022$) и наличие высокого систолического ($p=0,004$) и диастолического артериального давления ($p=0,030$).

Выводы. Наличие неудовлетворительных показателей ИММЛЖ у пациентов с морбидным ожирением после проведенной LSG свидетельствует о необходимости поиска и более детального изучения маркеров сердечно-сосудистых рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Бариатрическая хирургия, индекс массы левого желудочка, гипертрофия левого желудочка.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662544-45

THE CIRCULATING LEVEL OF MODIFIED LDL AND C3-CONVERTASE STABILIZATION AMONG PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

S.O. Eliashevich, O.M. Drapkina, B.B. Shoibonov

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Background. The abdominal obesity is associated with a low-grade chronic inflammatory status, to which the complement system is an important contributor. Recent studies documented the close association between modified low-density lipoproteins (mLDL) and the increase of C3 production in human macrophages. In several reports, C3 and the degree of C3 activation (C3a and C3a-desArg) have been linked to diabetes and cardiovascular disease (CVD). However the studies of C3-convertase functional activity haven't been taken yet.

Aim — to evaluate a potential association between mLDL level and C3-convertase stabilization of the classical pathway of complement system activation in middle-aged individuals with abdominal obesity at low cardiovascular risk.

Material and methods. A pilot study, including 45 patients without evidence of atherosclerosis at low CVD risk in the next 10 years according to SCORE, was designed. Abdominal obesity was detected according to the IDF criteria (2009). All patients underwent a comprehensive clinical evaluation with lipid profile and glucose analyzes. The level of mLDL (U) and the C3-convertase functional activity (%) — a key enzyme complex of the classical pathway complement activation, were assessed by using original techniques. Receiving data have been analyzed and compared in the total sample and separately among patients with abdominal obesity.

Results. Analysis included 45 participants (mean age: 41(9) years; body mass index: 27(5) kg/m²; and 47% male). Mean lipid values were as follows: total cholesterol: 5.4 (1) mmol/l; LDL-C: 3.8 (1) mmol/l; HDL-C: 0.98 (0.3) mmol/l; triglycerides 2.5 (1.5—2.1) mmol/l. 27 (60%) participants of the sample had signs of abdominal obesity. Among them 41% (11) with overweight, 44% (12) with obesity. There were found significant differences in the mLDL level of patients with abdominal obesity and without it ($p<0.01$). The median of mLDL level of patients with abdominal obesity was 15.25 U (12.3—24.6), while the median of mLDL level of patients without abdominal obesity was 9 U (5.7—12.4). Plasma mLDL levels were associated with smoking and triglycerides (Spearman up to 0.6, $p<0.05$), independently of low-density lipoprotein-cholesterol and other variables. The activity of stabilized C3-convertase was high (mean 18.5% (7.6%)) in the majority of patients (82%), independently of BMI, waist circumference, blood pressure, levels of TG, LDL-C, HDL-C and mLDL-C. No significant correlation between C3-convertase activity and lipoprotein fractions was found.

Conclusion. Our findings underscore the role of mLDL in early atherosclerosis among the asymptomatic middle-age sample with abdominal obesity at low risk of CVD. The observed fact of stabilization of C3 convertase, apparently, can serve as a predictor of the autoimmune nature of abdominal obesity. One product of the enhanced C3 cleavage is C3a-desArg, which is a hormone that stimulates the acylation and triglyceride synthesis. The association between lipid homeostasis, obesity and innate immune system need to be studied in larger samples.

KEYWORDS:

mLDL, C3-convertase, obesity.

АНАЛИЗ УРОВНЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛПНП И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ С3-КОНВЕРТАЗЫ У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

С.О. Елиашевич, О.М. Драпкина, Б.Б. Шойбонов

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Предпосылки. В реализации хронического системного воспаления при абдоминальном ожирении особую роль играет система комплемента. В проспективных исследованиях показано, что высокие концентрации С3 компонента комплемента и его активированных метаболитов (С3а и С3а-desArg) коррелируют с развитием СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме этого, есть данные о взаимосвязи между уровнем модифицированных ЛПНП (мЛПНП) и усиленной секрецией макрофагами С3 компонента комплемента. Однако до сих пор не предпринято исследований по изучению функциональной активности С3-конвертазы — ключевого ферментного комплекса классического пути активации комплемента.

Цель исследования — изучить возможные взаимосвязи между уровнем мЛПНП и функциональной активностью С3-конвертазы классического пути активации системы комплемента у лиц среднего возраста с признаками абдоминального ожирения и низким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE.

Материал и методы. Мы включили в исследование 45 пациентов без признаков ССЗ, имеющих низкий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. Абдоминальное ожирение определяли по критериям IDF (2009). Всем пациентам было проведено полное клиническое обследование с определением липидного профиля и гликемии. Используя оригинальные методики, был оценен уровень пула модифицированных ЛПНП (Ед) и функциональная активность С3-конвертазы (%). После получения результатов обследования производились анализ и сравнение данных в общей выборке и отдельно в группе пациентов с абдоминальным ожирением.

Результаты. В анализ включены 45 пациентов (средний возраст 41±9 лет); ИМТ 27±5 кг/м²; 47% мужчины). Средние значения уровней фракций липидов были следующими: ОХ 5,4 (1) ммоль/л, ХС ЛПНП 3,8 (1) ммоль/л, ТГ 2,5 (1,5—2,1) ммоль/л, ХС ЛПВП 0,98 (0,3) ммоль/л, уровень гликемии натощак 5,4 (0,5) ммоль/л. 27 (60%) пациентов имели признаки абдоминального ожирения. Среди них у 41% (11) выявлена избыточная масса тела, у 44% (12) — ожирение. Были обнаружены статистически значимые различия в уровне мЛПНП у лиц с АО и без него ($p<0,01$). Медиана концентрации мЛПНП в группе АО составила 15,25 Ед (12,3—24,6), в группе без АО — 9 Ед (5,7—12,4). Уровень мЛПНП коррелировал с курением и уровнем ТГ ($r=0,6$; $p<0,05$). Активация С3-конвертазы была высокой (среднее 18,5% (7,6%)) у большинства пациентов (82%) независимо от показателей ОТ, ИМТ, уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и мЛПНП. Корреляций между уровнем активности С3-конвертазы и фракциями липопротеинов, достигших статистической значимости, отмечено не было.

Выводы. Уровень мЛПНП может рассматриваться как маркер ранних проатерогенных процессов у лиц среднего

возраста с абдоминальным ожирением группы низкого сердечно-сосудистого риска. Обнаруженный факт стабилизации С3-конвертазы, по-видимому, может служить маркером аутоиммунного генеза ожирения. Это предположение основывается на данных о том, что при усиленном расщеплении С3 компонента комплемента образуются молекула С3а-desArg, представляющая собой белок, стимулирующий ацилирование и синтез триглицеридов клетками печени и адипоцитами. Взаимосвязь между обменом липидов, ожирением и компонентами врожденного иммунитета требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ЛПНП, С3-конвертаза, ожирение.



doi: 10.14341/probl201662545-46

PROTocatechuic ACIDS PROTECTS AGAINST HIGH GLUCOSE-INDUCED INSULIN RESISTANCE IN HUMAN VISCERAL ADIPOSE TISSUE

P. Ormazabal^{1,2}, B. Scazzocchio¹, R. Vari¹, A. Iacovelli³, R. Masella¹.

¹Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

²Biomedical Research Center, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

³Fabia Mater Hospital, Rome, Italy

Adipocytes exposed to high glucose concentrations exhibit impaired insulin signaling. Binding of insulin to its membrane receptor activates insulin metabolic pathway leading to IRS-1 and AKT phosphorylations. The accumulation of visceral adipose tissue (VAT) correlates with insulin resistance and metabolic syndrome. Anthocyanins (ACN) are bioactive food compounds of great nutritional interest. We have shown that protocatechuic acid (PCA), a major metabolite of ACN, might exert insulin-sensitizer activities in human visceral adipose tissue. The aim of this work was to define the protective role of PCA against insulin-resistance induced by high glucose in VAT.

Methodology. VAT obtained from control subject (BMI ≤ 25) were separated in four experimental groups: i) PCA: samples treated for 24 h with 100 μM PCA, ii) GLU: VAT treated with 30 mM glucose for 24 h, iii) PCA+GLU: 1 hour incubation with 100 μM PCA before adding glucose (30 mM, 24 h), iv) CTR: vehicle. After treatment, VAT groups were (or not) acutely stimulated with insulin (20 nM, 20 min). Tyr-IRS-1 and Ser-Akt phosphorylations were assessed by Western blotting (WB) in basal or insulin stimulated tissues in all experimental groups. Samples were assessed for IRS-1, IR, Akt and GLUT4 protein content by WB.

Results. No differences in protein contents between experimental groups were found. GLU tissues showed a lower increment in insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt compared to CTR and PCA samples. This impaired activation was completely reversed by the pretreatment with PCA.

Conclusion. An *in vitro* insulin-resistance condition induced by high glucose was established in biopsies of VAT. PCA restores the ability of GLU-tissues to fully respond to insulin by increasing IRS-1 and Akt phosphorylations. These results confirm the insulin-sensitizer effect of PCA on VAT previously reported by our group. An anthocyanin rich diet might help to protect against insulin-resistance in VAT.

KEYWORDS

Insulin resistance, adipose tissue, bioactive food compounds.

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТОКАТЕХОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ С ВЫРАЖЕННОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

P. Ormazabal^{1,2}, B. Scazzocchio¹, R. Vari¹, A. Iacovelli³, R. Masella¹

¹Istituto Superiore di Sanità, Рим, Италия

²Biomedical Research Center, Universidad de los Andes, Сантьяго, Чили

³Fabia Mater Hospital, Рим, Италия

Введение. При воздействии высокой концентрации глюкозы на адипоциты происходит нарушение сигнальных путей инсулина. Связывание инсулина с его мембранным рецептором активирует метаболический путь инсулина, ведущий к IRS-1 и АКТ фосфорилированию. Накопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ) коррелирует с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Антоцианы являются биоактивными пищевыми соединениями и представляют большой интерес пищевой промышленности. Мы показали, что протокатеховая кислота (ПКК) — основной метаболит антоцианов, могла бы оказывать инсулин-сенситизирующее действие в висцеральной жировой ткани человека.

Цель исследования — определить защитную роль ПКК против инсулинорезистентности, вызванной гипергликемией в ВЖТ.

Материал и методы. ВЖТ от группы контроля (ИМТ ≤ 25 кг/м²) были разделены на четыре экспериментальные группы: 1-я — ВЖТ образцы, обработанные в течение 24 ч с 100 мкМ ПКК, 2-я — GLU: ВЖТ обрабатывают 30 мМ глюкозы в течение 24 ч, 3-я — ПКК + глюкоза: 1 ч инкубации с 100 мкМ ПКК перед добавлением глюкозы (30 мМ, 24 ч), IV) CTR: vehicle. После обработки группы ВЖТ были (или не были) остро стимулированы инсулином (20 нМ, 20 мин). Tyr-IRS-1 and Ser-Akt фосфорилирование оценивали с помощью вестерн-блоттинга в нативных или инсулин-стимулированных тканях всех экспериментальных групп. Образцы были оценены на наличие IRS-1, IR, Akt и содержания белка GLUT4 методом вестерн-блоттинга.

Результаты. Никаких различий в содержании белка между экспериментальными группами обнаружено не было. Во 2-й группе выявлен более низкий прирост стимулируемого инсулином фосфорилирования IRS-1 и Akt по сравнению с 3-й и 4-й группами. Это нарушение активации полностью устранено предварительной обработкой образца с ПКК.

Выводы. Состояние резистентности к инсулину *in vitro*, индуцированное гипергликемией, было основано на биопсии ВЖТ. ПКК восстанавливает способность Glu-тканей в полной мере реагировать на инсулин за счет увеличения IRS-1 и Akt фосфорилирования. Эти результаты подтверждают инсулин-сенситизирующее действие ПКК на ВЖТ. Диета с высоким содержанием антоцианов может предупредить от инсулинорезистентности в ВЖТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Инсулинорезистентность, жировая ткань, биоактивные пищевые добавки.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662546-47

LIPODYSTOPHIC LAMINOPATHIES ARE CHARACTERISED BY AN INCREASED INTRA/WHOLE ABDOMINAL FAT RATIO WITH PRESERVED FAT/LEAN MASS RATIO AND HYPOLEPTINEMIA, IN CONTRAST WITH OBESE PEOPLE, COMPARED TO CONTROLS

K. Le Mapihan¹, K. Benomar¹, S. Espiard¹, C. Vahe¹, O. Ernst¹, C. Vigouroux², G. Lion¹, C. Douillard¹, M.-C. Vantghem¹

¹CHRU, Lille, France

²Hôpital Saint-Antoine, Lille, France

Introduction. The diagnosis of non-HIV lipodystrophies is challenging, especially since borderline forms with type 2 diabetes have been described (Strickland Diabetes Care, 2013).

Aim — to identify the most specific anthropometric and biological parameters enabling to differentiate lipodystrophic from obese and control subjects.

Material and methods. This prospective study (clin.gov 2009-AO-1169-48) included 94 patients divided in 3 groups adjusted for age and gender: 52 lipodystrophic patients (among whom 16 LMNA-mutated lipodystrophies (LDM), 16 non-LMNA mutated partial lipodystrophies (LDNM), and 20 other types of lipodystrophies), 28 obese (O; 12 diabetic (OD) and 16 non-diabetic (OND)) and 14 normal-weighted healthy subjects (C). The anthropometric (DEXA, MRI) characteristics and leptin levels of the patients were recorded. Three ratios were calculated to assess the respective part of fat and lean mass (FM/LM), intra- and whole abdominal fat (IAF/WAF) and adipose tissue function (leptin/WAF).

Results. The three groups differed by the FM, LM, IAF, WAF, leptinemia, trunk FM/LM ($p<0.0001$), IAF/WAF ($p<0.001$) and leptin/WAF ($p<0.01$). The main distinctive feature of LDM compared to C was IAF (188 ± 38 vs 82 ± 23 cc; $p<0.01$) whereas BMI, FM, LM, WAF and leptinemia were similar. The ratios ranges of the five subgroups were as follows: IAF/WAF: 0.5 in LDM vs 0.3 in all other subgroups; trunk FM/LM: 0.2 in LDM and C, increased from 0.5 to 0.7 and 0.8 respectively in LDNM, OD, OND); leptin/WAF: decreased to 2.3 and 1.6 in respectively LDM and LDNM compared to C (2.7), and increased in OD (3.7) and OND (5.6).

Conclusion. Increased intra/whole abdominal fat ratio, hypoleptinemia and preserved fat/lean mass ratio characterized lipodystrophic laminopathies, in contrast with obese people who showed an increased fat/muscle mass, hyperleptinemia and preserved intra/whole abdominal fat ratio. Non-mutated lipodystrophic patients were intermediate, with decreased leptin/WAF ratio, close to LDM, and increased IAF/WAF and FM/LM ratios close to the obese population.

KEYWORDS

Lipodystrophy, laminopathy, obesity, LMNA gene.

ЛИПОДИСТРОФИИ ВСЛЕДСТВИЕ ЛАМИНОПАТИЙ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ УВЕЛИЧЕНИЕМ СООТНОШЕНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО И ОБЩЕГО ЖИРА НА ФОНЕ СОХРАННОГО СООТНОШЕНИЯ ЖИРОВОЙ И ТОШЕЙ МАССЫ И ГИПОЛЕПТИНЕМИЕЙ, В ОТЛИЧИЕ ОТ ОЖИРЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

K. Le Mapihan¹, K. Benomar¹, S. Espiard¹, C. Vahe¹, O. Ernst¹, C. Vigouroux², G. Lion¹, C. Douillard¹, M.-C. Vantghem¹

¹CHRU, Lille, France

²Hôpital Saint-Antoine, Lille, France

Введение. Диагностика не ВИЧ-ассоциированных липодистрофий представляет определенные трудности, особенно учитывая клиническую схожесть некоторых форм с сахарным диабетом 2-го типа (Strickland Diabetes Care, 2013).

Цель исследования — выявить специфические антропометрические и биологические параметры для дифференциальной диагностики липодистрофий от ожирения и контрольной группы.

Материал и методы. В это проспективное исследование (clin.gov 2009-AO-1169-48) были включены 94 участника, разделенных на три группы, сопоставимые по полу и возрасту: 52 пациента с липодистрофией (из них у 16 парциальная липодистрофия была обусловлена мутацией в гене *LMNA*, у 16 при фенотипе парциальной липодистрофии мутаций в гене *LMNA* не было, у 20 были другие формы липодистрофий), 28 пациентов с ожирением (из них у 12 был СД, а у 16 не было СД) и 14 здоровых людей с нормальной массой тела. У всех участников исследования регистрировались антропометрические показатели (с помощью денситометрии и МРТ) и уровень лептина. Производился расчет 3 коэффициентов для оценки соотношений жировой и тощей массы, интраабдоминального жира и общего количества жира и функции жировой ткани (лептин/общая жировая ткань).

Результаты. Различия в трех группах были выявлены по показателям жировой массы, тощей массы, интраабдоминального жира и общего количества жира, лептинемии, соотношения жировой массы и тощей массы туловища ($p<0,0001$), соотношения интраабдоминального жира и общего количества жира ($p<0,001$) и лептин/общее количество жира ($p<0,01$). Наиболее значимо пациенты с липодистрофией вследствие мутации в гене *LMNA* и контрольной группы отличались по показателям интраабдоминального жира (188 ± 38 и 82 ± 23 соответственно; $p<0,01$), в то время как показатели ИМТ, жировой массы, тощей массы, общего количества жира и лептинемии были сопоставимы. В 5 подгруппах наблюдалась следующая вариабельность показателей: интраабдоминального жира и общего количества жира — 0,5 у пациентов с ламинопатией по сравнению с 0,3 во всех других группах; соотношение жировой и тощей массы туловища: 0,2 у пациентов с ламинопатией и в контрольной группе, и увеличение с 0,5 до 0,7 и 0,8 соответственно у пациентов в остальных трех группах; лептин/общая жировая ткань: уменьшение до 2,3 и 1,6 у пациентов с парциальной липодистрофией с

мутацией в гене *LMNA* и без соответственно по сравнению с контрольной группой (до 2,7) и увеличение в группе пациентов с ожирением и СД (до 3,7) и с ожирением без СД (до 5,6).

Выводы. Для пациентов с липодистрофией вследствие ламинапатий было характерно увеличение соотношения интраабдоминального и общего жира на фоне сохранного соотношения жировой и тощей массы и гиполептинемии, в отличие от пациентов с ожирением, у которых определялось повышенное соотношение жировой/мышечной массы, гиперлептинемия и сохранное соотношение интраабдоминального и общего жира. У пациентов с парциальной липодистрофией без мутации в гене *LMNA* были промежуточные показатели: сниженное соотношение лептин/общее количество жира, приближающееся к показателям пациентов с мутациями в гене *LMNA*, и повышенные соотношения жировой массы и тощей массы, интраабдоминального жира и общего количества жира, приближающиеся к показателям пациентов с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Липодистрофия, ламинапатия, ожирение, ген *LMNA*.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662547-48

IMPACT OF NEW SYSTEMIC ORAL AND LOCAL, HORMONAL AND NON-HORMONAL TREATMENTS ON GENITOURINARY SYNDROME AND VULVO-VAGINAL-ATROPHY (VVA) THROUGH THE MENOPAUSAL TRANSITION: THE RIGHT THERAPY IN PATIENTS AT RISK

G. Andrea, G. Andrea Riccardo, S. Tommaso

University of Pisa, Pisa, Italy

During the menopausal transition, women experience a number of symptoms due to declining estrogen levels, including vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy (VVA). Unlike vasomotor symptoms, vaginal dryness and dyspareunia, the main symptoms of VVA, typically worsen without treatment and can significantly impact the quality of life. Up to 60% of postmenopausal women may be affected by VVA, but many women unfortunately do not seek treatment due to embarrassment, cardiovascular and oncologic risk factor, or other factors. Therefore, local estrogen treatment is still controversial due to the systemic absorption of estradiol and its potential effects on the breast and endometrium.

The fact that up to 26% of women using systemic hormonal therapy continue to experience symptoms of urogenital atrophy is sufficient reason to justify not recommending systemic hormonal therapy in women with vaginal symptoms only; many women initially require a combination of systemic and local estrogen therapy, especially when it is used at low doses.

Intravaginal application of DHEA as an alternative treatment compared to local estrogen therapy. Intravaginal DHEA does not increase serum E2 levels and may be a better option for long term treatment of VVA as there is no increase in serum E2 levels with DHEA. Previous data have shown that intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) improved all the domains of sexual function, an effect most likely related to the local formation of androgens from DHEA.

As the first non-hormonal alternative to estrogen-based products for this indication, the approval of ospemifene represents a significant milestone in postmenopausal women's health. Ospemifene is a non-steroidal estrogen receptor agonist/antagonist, also known as a selective estrogen receptor modulator (SERM), which seems to be effective in genitourinary symptoms.

There is now a new alternative to systemic hormone therapy with estrogen/gestagens. The tissue-selective estrogen complex (TSEC) which combines a SERM (bazedoxifene, BZA) with conjugated equine estrogens (CEE) is designed not only to improve menopausal symptoms but to prevent osteoporosis, while maintaining the benefits of estrogen therapy on vasomotor symptoms and vulvovaginal atrophy, but antagonizing stimulatory effects on the endometrium and mammary gland. The two studied doses of BZA/CEE (20 mg BZA + 0.425 mg CEE and 20 mg BZA + 0.625 mg CEE) have been shown to improve the percentage of superficial cells, reducing the percentage of basal cells. Thus, 20 mg BZA + 0.625 mg CEE reduces the severity of symptoms caused by atrophic vulvovaginitis by 56% and normalizes vaginal histology and pH. This efficacy persists for 2 years.

Here we aim to evaluate current experimental and actual clinical strategies to achieve the main therapeutic goal for genitourinary syndrome and VVA in menopause which is the relief of symptoms, a better quality of life and women's health in menopausal women not eligible for Hormonal Replacement Therapy (HRT).

KEYWORDS

Menopause, urogenital syndrome, risk factors, DHEA, SERMs, T-SEC.

РОЛЬ НОВОЙ ОРАЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ ИЛИ МЕСТНОЙ, ГОРМОНАЛЬНОЙ И НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕПОЛОВОГО СИНДРОМА И ВУЛЬВО-ВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИИ (ВВА) В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: МЕСТО ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ РИСКА

G. Andrea, G. Andrea Riccardo, S. Tommaso

University of Pisa, Пиза, Италия

В менопаузальном периоде женщины ощущают ряд симптомов, связанных со снижением уровня эстрогенов, включая вазомоторные симптомы и ВВА. В отличие от вазомоторных симптомов, сухость влагалища и диспареурия, основные симптомы ВВА, обычно ухудшаются без лечения и могут значимо влиять на качество жизни. До 60% женщин в постменопаузе могут страдать от ВВА, но, к сожалению, многие женщины не обращаются за медицинской помощью из-за стеснения, сердечно-сосудистых и онкологических факторов риска, или по другим причинам. Таким образом, местная терапия эстрогенами остается спорным вопросом в связи с системной абсорбцией эстрадиола и его потенциальным эффектом на молочную железу и эндометрий.

Тот факт, что до 26% женщин на фоне системной гормональной терапии продолжают испытывать симптомы мочеполовой атрофии, является достаточным основанием для оспаривания того, что при изолированных вагинальных симптомах у женщин системная гормональная терапия не рекомендована. Многие женщины изначально

нуждаются в комбинации системной и местной эстрогенной терапии, особенно когда она применяется в низких дозах.

Интравагинальное применение ДГЭА как альтернативная терапия по сравнению с местной эстрогенной терапией. Интравагинальный ДГЭА не увеличивает уровень E_2 в сыворотке и может быть лучшим вариантом для долгосрочной терапии ВВА. Предыдущие исследования показали, что интравагинальный дегидроэпиандростерон (ДГЭА, прастерон) улучшает все компоненты сексуальной функции, эффект скорее всего связан с местным образованием андрогенов из ДГЭА.

Первой негормональной альтернативой эстрогенсодержащим препаратам в данном направлении явилась регистрация оспемифена, что явилось значимым этапом в поддержании здоровья у женщин в постменопаузе. Оспемифен — нестероидный агонист/антагонист эстрогеновых рецепторов, также известный как селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР), который показал свою эффективность при мочеполовых симптомах.

В настоящее время появилась новая альтернатива системной гормональной терапии с эстрогенами/гестагенами. Ткань-селективный эстрогеновый комплекс (ТСЭК), который сочетает СМЭР (базедоксифен, БЗА) с конъюги-

рованными конскими эстрогенами (ККЭ), предназначен не только для улучшения менопаузальных симптомов, но и для профилактики остеопороза, сочетая преимущества эстрогенной терапии во влиянии на вазомоторные симптомы и ВВА и антагонистические стимулирующие эффекты на эндометрий и молочную железу. Две исследованные дозы БЗА/ККЭ (20 мг БЗА + 0,425 мг ККЭ и 20 мг БЗА + 0,625 мг ККЭ) показали свое действие на увеличение числа поверхностных клеток, уменьшая количество базальных клеток. Таким образом, 20 мг БЗА + 0,625 мг ККЭ уменьшает тяжесть симптомов, вызванных атрофическим вульвовагинитом, на 56% и нормализует влагалищную гистологию и pH. Этот эффект сохраняется в течение 2 лет.

Цель исследования — оценка текущих экспериментальных и актуальных клинических стратегий для достижения главной терапевтической цели при мочеполовом синдроме и ВВА при менопаузе — облегчение симптомов, улучшение качества жизни и женского здоровья у женщин в менопаузе, у которых не может быть применена заместительная гормональная терапия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Менопауза, урогенитальный синдром, факторы риска, ДГЭА, СМЭР, Т-SEC.

Session 7: Experimental Endocrinology

Секция 7: Экспериментальная эндокринология

doi: 10.14341/probl201662549

DOES PROSTACYCLIN (PGI₂) SUPPORT PORCINE CORPUS LUTEUM FUNCTION? — DATA FROM IN VITRO STUDY**M. Szymanska, A. Blitek**

Institute of Animal Reproduction and Food Research of Polish Academy of Sciences, Olsztyn, Poland

Background. Prostacyclin (PGI₂) of luteal origin is involved in the control of corpus luteum (CL) development and function in cattle. PGI₂ may regulate the process of angiogenesis and may stimulate progesterone (P₄) secretion by luteal cells via its specific receptors, PTGIR. In contrast to cattle, the role of PGI₂ in the pig CL has not yet been described.

Aim — the present study aimed to investigate the effect of PGI₂ on 1) P₄ secretion by luteal cells, and 2) the expression of angiogenesis-related genes in endothelial cells of the porcine CL.

Material and methods. CL collected from gilts on day 5—7 of the estrous cycle were used for enzymatic isolation of luteal (Experiment 1) and endothelial (Experiment 2) cells. In Exp. 1, cultured luteal cells were incubated with increasing (0, 0.01, 0.1, 1, 5 μM) doses of PGI₂ analogues: iloprost (ILO) and carbaprostacyclin (cPGI₂) for 8 h. To determine the effective doses of PGI₂ analogues, P₄ concentration in culture medium was examined by RIA. Thereafter, luteal cells were treated with ILO and cPGI₂ at the concentration of 1 and 5 μM in the presence or absence of PTGIR antagonist (CAY10441). After 8 h of incubation the medium was collected for P₄ determination. In Exp. 2, isolated endothelial cells were treated for 24 h with ILO and cPGI₂ at doses of 1 and 5 μM. Then, cells were collected for analysis of Ang-1 and -2 mRNA expression using qPCR.

Results. Both, ILO and cPGI₂ affected P₄ secretion by luteal cells. Elevated levels of P₄ were observed in medium after treatment of luteal cells with 1 μM of ILO and 0.1, 1 and 5 μM of cPGI₂ compared with control values ($p < 0.05$). The addition of CAY10441 inhibited the stimulatory effect of ILO on P₄ secretion, while did not change P₄ production by luteal cells incubated with cPGI₂. Moreover, PGI₂ analogues differentially affected ($p < 0.05$) the expression of proangiogenic factors. ILO stimulated Ang-2, whereas cPGI₂ positively affected Ang-1 mRNA expression in endothelial cells at concentrations of 1 μM and 5 μM, respectively.

Conclusion. PGI₂ affects P₄ secretion during luteal phase of the estrous cycle and may regulate the process of angiogenesis in the porcine CL.

KEYWORDSProstacyclin (PGI₂), corpus luteum, pig.**FOUNDING INFO**

The study was funded by NSC grant 2014/13/N/NZ9/00711.

МОЖЕТ ЛИ ПРОСТАЦИКЛИН (PGI₂) ПОДДЕРЖИВАТЬ ФУНКЦИЮ ЖЕЛТОГО ТЕЛА У СВИНЕЙ? РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO**M. Szymanska, A. Blitek**

Institute of Animal Reproduction and Food Research of Polish Academy of Sciences, Olsztyn, Poland

Обоснование. Простаглицин (PGI₂) лютеинового происхождения включен в контроль развития и функции жел-

того тела у крупного рогатого скота. PGI₂ может регулировать процесс ангиогенеза и стимулировать секрецию прогестерона лютеиновыми клетками через специфические рецепторы PTGIR. В отличие от крупного рогатого скота, роль PGI₂ в желтом теле свиньи еще не была описана.

Цель исследования — изучение влияния PGI₂ на 1) секрецию P₄ клетками желтого тела и 2) экспрессию ангиогенез-ассоциированных генов в эндотелиальных клетках желтого тела свиньи.

Материал и методы. Желтое тело взято от свинок на 5—7-й день эстрального цикла для ферментативного выделения лютеиновых (эксперимент 1) и эндотелиальных (эксперимент 2) клеток. В 1 эксперименте культивированные лютеиновые клетки были искусственно выведены с повышением (0, 0,01, 0,1, 1, 5 μM) дозы аналогов PGI₂: илопрост (ILO) и карбапростациклин (сPGI₂) в течение 8 ч. Для определения эффективных доз аналогов PGI₂ концентрация P₄ в культуральной среде была выявлена в РИА. После этого лютеиновые клетки были обработаны ILO и сPGI₂ в концентрации 1 и 5 μM в присутствии или отсутствии антагониста PTGIR (CAY10441). После 8 ч инкубации среда была взята для определения P₄. Во 2 эксперименте изолированные эндотелиальные клетки были обработаны в течение 24 ч ILO и сPGI₂ в дозах 1 и 5 μM. Далее клетки взяты на анализ мРНК ангиопоэтина-1 и -2 в количественной ПЦР.

Результаты. ILO и сPGI₂ влияют на секрецию P₄ клетками желтого тела. Повышенные уровни P₄ наблюдались в среде после обработки лютеиновых клеток 1 μM ILO и 0,1, 1 и 5 μM сPGI₂ по сравнению с контрольным значением ($p < 0,05$). Добавление CAY10441 ингибировало стимулирующее влияние ILO на секрецию P₄, в то время как продукция P₄ лютеиновыми клетками инкубированные с сPGI₂ не изменилась. Более того, аналоги PGI₂ избирательно влияют ($p < 0,05$) на экспрессию проангиогенных факторов. ILO стимулирует ангиопоэтин-2, тогда как сPGI₂ позитивно влияет на экспрессию мРНК ангиопоэтина-2 в эндотелиальных клетках в концентрациях 1 μM и 5 μM соответственно.

Выводы. PGI₂ действует на секрецию P₄ в течении лютеиновой фазы эстрального цикла и может регулировать процесс ангиогенеза желтом теле свинок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВАПростаглицин (PGI₂), желтое тело, свинья.**ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ**

Исследование выполнено при поддержке NSC (грант 2014/13/N/NZ9/00711).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662549-50

CAN OBESTATIN MODULATE THE GNRH NEURONS ACTIVITY?**M. Szlis, J. Polkowska, A. Wójcik-Gładysz**

The Kielanowski Institute of Animal Physiology and Nutrition, Warsaw, Poland

Obestatin, an anorexigenic peptide acting at the central nervous system and on the peripheric level, can co-create neu-

roendocrine network, which modulate the gonadotrophic axis activity. The aim of this study was to investigate the role of intracerebroventricular obestatin infusion on the activity of the gonadoliberein (GnRH) neurons activity.

The experiment was performed on peripubertal Polish Merino sheep (n=24). Animals were divided into 2 groups: control (Ringer-Lock solution infusions; n=12) and experimental (obestatin infusion, 25µl/120µl/h; n=12). Infusions were performed over three consecutive days; blood samples were collected on day 0 and day 3. After the experiment, the animals were slaughtered, and the chosen brain tissue was preserved for IHC and Real Time RT-qPCR analysis.

It was also shown that exogenous obestatin changes the selected gene expression of GnRH pulse generator, decreases the secretory activity of GnRH neurons, resulting from the inhibition of GnRH release from median eminence terminal nerves, and also decreases the GnRH receptor gene expression in pituitary. On the basis of the obtained results it can be concluded that obestatin may be involved in the modulation of reproduction processes in animals at the level of the central nervous system. However, the mechanism of its action requires further research, especially identifying the obestatin receptor itself.

KEYWORDS

Obestatin, gonadoliberein, central nervous system.

МОЖЕТ ЛИ ОБЕСТАТИН МОДУЛИРОВАТЬ ГОНАДОЛИБЕРИН-ГОРМОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ?

M. Szlis, J. Polkowska, A. Wójcik-Gładysz

Килановский институт физиологии и питания животных
Польской академии наук, Варшава, Польша

Обестатин — анорексигенный пептид, действующий на центральную нервную систему (ЦНС) и на периферические нервы, может осуществлять нейроэндокринную функцию, которая модулирует гонадотрофическую активность аксонов.

Цель исследования — изучить действие интрацеребровентрикулярной инфузии обестатина на гонадolibериную активность нейронов.

Эксперимент был проведен на польских овцах Мерино в перипубертате (n=24). Животные были разделены на 2 группы: 1 — контрольная (инфузии раствора Рингера—Лока; n=12) и экспериментальная (инфузии обестатина, 25/120µl/h; n=12). Инфузии проводились в течение 3 дней подряд; образцы крови взяли на 0 и 3-й день. После эксперимента животные были забиты, и выбранные образцы ткани головного мозга были сохранены для иммуногистохимического анализа и количественной ПЦР в режиме реального времени.

Было показано, что экзогенный обестатин выборочно изменяет экспрессию генов генератора импульсов гонадolibерина, снижает секреторную активность гонадolibерина нейронами в результате ингибирования высвобождения гормона из терминальных нервов срединного возвышения гипоталамуса и также снижает экспрессию генов рецептора гонадolibерина в гипофизе. На основании полученных результатов можно заключить, что обестатин может быть вовлеченным в модуляцию процессов репродукции у животных на уровне ЦНС. Однако механизм его действия требует дальней-

шего изучения, а именно идентификация рецепторов обестатина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Обестатин, гонадolibейн, центральная нервная система.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662550-51

MIR-30A AND LIN28B CONFORM A DOUBLE- NEGATIVE FEEDBACK LOOP REGULATED BY PI3K MODULATING THYROID CANCER PROGRESSION

L. Wert-Lamas¹, G. Riesco-Eizaguirre², R.I. Gregory³,
P. Santisteban¹

¹Biomedical Research Institute «Alberto Sols», Мадрид, Испания

²Hospital Universitario de Móstoles, Мадрид, Испания

³Harvard Medical School, Бостон, США

Background. Our recent results showed that tumor suppressor miR-30a is firmly downregulated in Thyroid carcinomas. On the other hand, recent studies showed RNA- and DNA-binding proteins LIN28B and HMGA2 induce EMT, thus playing an important role in dedifferentiation and cancer malignification. Finally, latterly several authors agreed on the importance of a robust activation of PI3K for thyroid cancer emergency and progression.

Aim — to study the link between the emergency of LIN28B and HMGA2, miR-30a silencing and PI3K hyperactivation, and to determine their effect on thyroid cancer progression.

Material and methods. MiRNA targets computational predictions were performed with MiRanda algorithm. LIN28B and miR-30a expression vectors were transfected in ATC derived and normal thyroid cell lines; mRNA and protein levels were determined by qPCR, Luciferase and Western Blot. Invasion, proliferation and cell cycle assays were performed in Transwell, cell counter, and FACScan respectively.

Results. MiRanda algorithm identified multiple miR30a recognition elements in all LIN28B, HMGA2 and PI3K effectors. LIN28B expression correlated with PI3K activating mutations in ATC derived cell lines. Overexpression of miR30a resulted in LIN28B, HMGA2, and several PI3K effectors silencing, and in an increase in p27(Kip) protein levels. Inversely, LIN28B overexpressing cells showed a decrease in miR30a levels and an increased expression of HMGA2 and PI3K effectors. The general outcome was a significant decrease in invasion and proliferation in miR-30a overexpressing cells and, conversely, an increase in these parameters by LIN28B.

Conclusions. These data suggest the existence of a PI3K regulated feedback with a double-negative loop between miR-30a and LIN28B. Here, PI3K activation acts to switch the steady states. Initially, high miR-30a levels repress LIN28B expression. After PI3K is activated, LIN28B is produced and miR-30a is repressed. This state reinforces PI3K hyperactivation. Thus, the feedback implements a tumoral gene expression shift, contributing to thyroid cancer progression.

KEYWORDS

Thyroid Cancer, MicroRNA-30a, Network Circuits, HMGA2, LIN28B, PI3K pathway.

MIR-30A И LIN28B ОБРАЗУЮТ ПЕТАЮ ДВОЙНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ, РЕГУЛИРУЕМУЮ PI3K, СПОСОБНЫМ ИЗМЕНЯТЬ СТЕПЕНЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

L. Wert-Lamas¹, G. Riesco-Eizaguirre², R.I. Gregory³, P. Santisteban¹

¹Biomedical Research Institute «Alberto Sols», Мадрид, Испания

²Hospital Universitario de Móstoles, Мадрид, Испания

³Harvard Medical School, Бостон, США

Обоснование. Согласно нашим последним данным, было установлено, что супрессор опухолей miR-30a подавляется при раке щитовидной железы. С другой стороны, последние исследования на эту тему выявили, что РНК- и ДНК-связывающие белки LIN28B и HMGA2 усиливают эпителиально-мезенхимальную транзицию, играя таким образом важную роль в нарушении дифференцировки и возникновении малигнизации. И наконец, несколько авторов сошлись во мнении, что активация PI3K приводит к быстрому прогрессированию рака щитовидной железы.

Цель исследования — изучение связи между LIN28B и HMGA2, исключением miR-30a и гиперактивацией PI3K для определения их влияния на развитие рака щитовидной железы.

Материал и методы. Расчет предположительных мишеней для MiRNA осуществлялся с помощью алгоритма MiRanda. Векторы экспрессии LIN28B и miR-30a были перенесены в клеточную культуру анапластического рака щитовидной железы и в нормальную клеточную культуру щитовидной железы; мРНК и концентрация белков определялись с помощью ПЦР, Luciferase и Western Blot. Анализ величины инвазии, пролиферации и клеточный цикл был произведен с помощью клеточного счетчика и ФАК-скана соответственно.

Результаты. Алгоритм MiRanda определил множественные элементы распознавания miR30a во всех эффекторах LIN28B, HMGA2 и PI3K. Экспрессия LIN28B коррелировала с мутациями, активирующими PI3K в клеточных культурах анапластического рака щитовидной железы. Избыточная экспрессия miR30a проявилась в выключении LIN28B, HMGA2 и некоторых эффекторов PI3K, а также в увеличении концентрации белка p27 (Kip). В свою очередь избыточная экспрессия LIN28B приводила к снижению концентрации miR30a и увеличению экспрессии эффекторов HMGA2 и PI3K. Самым значительным результатом было выраженное уменьшение уровня инвазии и пролиферации в клетках, избыточно экспрессирующих miR-30a, и в то же время к увеличению данных показателей для LIN28B.

Выводы. Наши данные позволяют предположить наличие регулируемой PI3K обратной связи с двойной отрицательной петлей между miR-30a и LIN28B. Здесь активация приводит к переключению между двумя устойчивыми состояниями. Изначально высокий уровень подавляет экспрессию. После активации PI3K начинается образование LIN28B и miR-30a подавляется. Данное состояние усиливает гиперактивацию PI3K. Таким образом, обратная связь приводит к сдвигу рамки считыва-

ния при экспрессии опухолевых генов, что, в свою очередь, выражается в прогрессировании рака щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Рак щитовидной железы, MicroRNA-30a, сетевые схемы, HMGA2, LIN28B, путь PI3K.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662551-52

HIPPO PATHWAY MEDIATOR TAZ ACTS AS A NEGATIVE REGULATOR OF THE SODIUM IODIDE SYMPORTER

C. Fernández Méndez, P. Santisteban

Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain

Background. TAZ/WWTR1 (transcriptional coactivator with a PDZ-binding domain) is a transcriptional cofactor involved in the Hippo Signalling pathway, which is described to have a key role in the control of cell proliferation, apoptosis, the inhibition of cell-cell contact, stem cell self-renewal and tissue regeneration. TAZ has been reported to regulate these processes through the transactivation of transcription factors in the nucleus, where it has also been shown to interact with Smad2/3-Smad4 complexes favouring nuclear accumulation under TGFβ stimulation. TAZ co-activates Pax8, a master gene of thyroid differentiation, within the thyroglobulin promoter. Furthermore, Pax8 is the main positive regulator of sodium iodide symporter (NIS) expression and it has been reported to interact with Smad3 causing NIS transcriptional repression mediated by TGFβ.

Aim — therefore, the aim of this work was to study the involvement of TAZ in the expression of NIS, since it is an important protein not only for the correct function of the thyroid gland, but also for radioiodide treatment in thyroid cancer.

Methods and results. Strikingly, we observed that TAZ negatively regulates the transcriptional activity of Pax8 within the NIS promoter. Furthermore, we provided evidence that TAZ could play an important role in the downregulation of NIS expression by TGFβ; we detected that TAZ protein is mainly located in the nucleus under treatment with this cytokine and its silencing induces a partial recovery of NIS protein and mRNA levels. Our results also demonstrated an increased expression of TAZ in thyroid carcinoma cell lines, in which NIS levels are typically decreased. Specifically, TAZ nuclear translocation is increased in those thyroid carcinoma cells with mutated BRAFV600E or when this oncogene is conditionally activated. Since we have described that this mutation increases the secretion of TGFβ, this could be connected with the decreased levels of NIS in these cells.

Conclusion. This study has shed light on the important role of the Hippo pathway in the regulation of NIS expression in thyroid cells, repressing Pax8 activity and impaired thyroid differentiation. Given that this protein has been identified to be overexpressed in thyroid carcinoma, future research of the role of TAZ in thyroid tumorigenesis will enable development of new strategies to treat thyroid cancer.

KEYWORDS

Mefiator TAZ, sodium iodide symporter, thyroid cells.

МЕДИАТОР СИГНАЛЬНОГО ПУТИ HIPPO TAZ ДЕЙСТВУЕТ КАК НЕГАТИВНЫЙ РЕГУЛЯТОР НАТРИЙ-ЙОДИДНОГО СИМПОРТЕРА

C. Fernández Méndez, P. Santisteban

Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Мадрид, Испания

Обоснование. TAZ/WWTR1 (транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим доменом) — это транскрипционный кофактор, задействованный в Hipro сигнальном пути, который играет ключевую роль в контроле клеточной пролиферации, апоптоза, ингибировании межклеточных контактов, самообновления стволовых клеток и регенерации тканей. Сообщалось, что TAZ регулирует эти процессы через трансактивацию транскрипции факторов в ядре, где также было показано, что он взаимодействует со Smad2/3-Smad4 комплексами, поддерживая стимуляцию ядерного накопления под действием ТРФβ (TGFβ). TAZ ко-активирует *Pax8*, основной ген дифференцировки тиреоцитов, в промоторе тиреоглобулина. Более того, *Pax8* является главным позитивным регулятором экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS), а также есть сообщения о том, что он взаимодействует со Smad3, вызывая транскрипционное подавление натрий-йодидного симпортера через TGFβ.

Цель исследования — изучение вовлечения TAZ в экспрессию NIS, так как он является важным белком не только для правильного функционирования щитовидной железы, но и для лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом.

Материал и методы, результаты. Поразительно, что мы обнаружили, что TAZ негативно регулирует транскрипционную активность *Pax8* в натрий-йодидном промоторе. Более того, мы предоставили доказательства, что TAZ может играть важную роль в снижении экспрессии натрий-йодидного симпортера под действием TGFβ; мы выявили, что TAZ-белок в основном локализуется в ядре под обработкой этим цитокином, и его контролируемое снижение активности индуцирует частичное восстановление натрий-йодидного симпортера и уровней мРНК. Наши результаты также демонстрируют повышенную экспрессию TAZ в клеточных рядах тиреоидной карциномы, в которых типично снижен уровень натрий-йодидного симпортера. Специфично, что ядерная транслокация TAZ повышена в клетках тиреоидной карциномы с мутацией BRAFV600E, или когда этот онкоген условно активирован. С тех пор как мы описали, что эта мутация повышает секрецию TGFβ, это может быть связано с пониженными уровнями натрий-йодидного симпортера в этих клетках.

Выводы. Это исследование бросило луч света на важную роль Hipro сигнального пути в регуляции натрий-йодидного симпортера в клетках щитовидной железы, подавляя активность *Pax8* и ухудшая дифференцировку тиреоцитов. При условии, что была обнаружена сверхэкспрессия этого белка при тиреоидной карциноме, дальнейшие исследования роли TAZ в онкогенезе щитовидной железы позволят развить новые стратегии лечения рака щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Медиатор TAZ, натрий-йодидный симпортер, тиреоциты.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662552-53

ERK DIMERS INHIBITION IS A THERAPEUTIC TARGET IN THYROID CANCER

A. Acuña-Ruiz¹, M. A. Zaballos², G. Riesco-Eizaguirre^{3,4}, P. Crespo⁵, P. Santisteban⁴

¹Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain

²Biomedical Research Institute of Madrid, Madrid, Spain

³Móstoles University Hospital, Madrid, Spain

⁴Biomedical Research Institute «Alberto Sols», Madrid, Spain

⁵Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTec), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Spain

Thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy, and its incidence is rapidly rising in the world. Its initiation and progression involves multiple genetic and epigenetic alterations whereby BRAF and RAS mutations lead to the activation of the ERK signaling pathway. Recently, significant advances have been accomplished by developing pharmacological agents directed against the kinases of the RAS-ERK pathway. However, most of the molecules tested have undesired side effects and promote drug resistance. Consequently, it is imperative to find alternative RAS-ERK pathway inhibitors. It has been shown that by inhibiting ERKs dimerization it is possible to suppress tumor progression. DEL22379, a small molecule inhibitor for ERK dimerization, has been identified to impede the growth of melanoma tumor cells driven by RAS-ERK pathway oncogenes, without affecting ERK phosphorylation (Cancer Cell 28:17082, 2015). The aim of this work is to study the role played by ERK dimerization and its inhibition using DEL22379 in thyroid cancer progression. We have used an *in vitro* model of thyroid tumor cells harboring oncogenic drivers (RAS or BRAF) to complete viability, migration and invasion assays as well as an orthotopic mouse model with anaplastic cells as an *in vivo* model. We observed that in BRAF mutated cells, ERK dimer formation is sustained for longer compared to the RAS mutated or control cells, resulting in the altered activation of the effected signaling pathway. RAS mutated cells are resistant to DEL22379 *in vitro*, while BRAF mutated cells are not able to form ERK dimers upon inhibitor addition. Consequently, these cells lose their invasive and migratory potential as well as displaying low viability. Preliminary results suggest DEL22379 treatment inhibits tumor growth in orthotopic mice. These results describe a new molecule that could be effectively used as a therapy in thyroid cancers harboring BRAF or RAS mutated genes. We have observed it is able to partially revert the tumorigenic phenotype, which may result in an improved prognosis in thyroid cancer patients.

KEYWORDS

Thyroid cancer, ERK Dimers Therapy.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ERK-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

A. Acuña-Ruiz¹, M. A. Zaballos², G. Riesco-Eizaguirre^{3,4}, P. Crespo⁵, P. Santisteban⁴

¹Autonomous University of Madrid, Мадрид, Испания

²Biomedical Research Institute of Madrid, Мадрид, Испания

³Móstoles University Hospital, Мадрид, Испания

⁴Biomedical Research Institute "Alberto Sols", Мадрид, Испания

⁵Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTec), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Испания

Рак щитовидной железы является самым частным злокачественным заболеванием эндокринной системы, частота которого увеличивается во всем мире. В механизме развития рака щитовидной железы принимают участие генетические факторы, факторы окружающей среды, которые способствуют возникновению BRAF- и RAS-мутаций, что в свою очередь активирует ERK-сигнальный путь. В последнее время значительные успехи в лечении рака щитовидной железы были достигнуты благодаря разработке лекарственных препаратов, блокирующих киназы RAS-ERK-сигнального пути. Однако для большинства из них характерны выраженные побочные эффекты. С течением времени к ним развивается резистентность. Таким образом, необходим поиск альтернативных ингибиторов RAS-ERK-пути. Недавно было показано, что замедлить

опухолевый рост можно путем ингибирования ERK димеризации. Так, DEL22379, ингибитор ERK димеризации, замедляет прогрессирование меланомы без влияния на ERK-фосфорилирование (Cancer Cell 28:170826 2015).

Цель исследования — изучение вклада ERK димеризации в прогрессирование рака щитовидной железы и ингибирование ERK димеризации с помощью DEL22379. В своей работе мы использовали модель *in vitro* клеток рака щитовидной железы, имеющих RAS- или BRAF-мутации, чтобы оценить жизнеспособность, миграцию и инвазию. Также мы использовали модель *in vivo* — ортотопических мышей с анапластическим раком. Нам удалось обнаружить, что в клетках с BRAF-мутацией образование ERK димера занимает больше времени, чем в клетках с RAS-мутацией или в группе контроля. При этом клетки с RAS-мутацией нечувствительны к DEL22379, тогда при добавлении этой молекулы к клеткам с BRAF-мутацией теряется способность образовывать ERK димеры, что приводит к потере инвазивного и метастатического потенциала. Предварительные результаты позволяют предположить, что применение DEL22379 ингибирует прогрессирование опухоли у ортотопических мышей. Таким образом, возможно, эту новую молекулу можно будет использовать при раке щитовидной железы, несущих BRAF- или RAS-мутации, что улучшит прогноз у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Рак щитовидной железы, ингибиторы ERK-сигнального пути.

Session 8: Thyroid diseases

Секция 8: Заболевания щитовидной железы

doi: 10.14341/probl201662554

ASSOCIATION OF SERUM CALCITONIN LEVELS WITH MULTINODULAR THYROID DISEASE: 10-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE

M. Mitropoulou¹, G. Simeakis², I. Patinioti¹, K. Saltiki², E. Anagnostou¹, E. Zapanti¹, E. Anastasiou¹, M. Alevizaki²¹Alexandra Hospital, Athens, Greece²Athens University School of Medicine, Athens, Greece

Background. From 2005 to 2015 routine calcitonin (CT) screening was performed in our department in all patients with multinodular goiter (MNG) using the same assay.

Aim — we investigated possible associations between unstimulated serum CT levels and the presence of either thyroid autoimmunity (AITD) or thyroid neoplasia.

Material and methods. This is a retrospective study of 648 patients (559 female [F] 86.3%, 89 male [M] 13.7%, age range 18–89, median 58 years.). CT ≤ 4.6 pg/ml [F] and ≤ 11.5 pg/ml [M] was defined as normal. Patients were stratified into 4 groups according to CT. Group1: CT <0.05 (undetectable), Group 2: CT [F&M] within normal range, Group3: CT:4.7–10 [F] & 11.6–20 [M], Group4: CT >10 [F] & >20 [M]. Furthermore patients were subcategorized in those with Autoimmune Thyroid Disease (AITD) and those without (non-AITD).

Results. The distribution of patients was: Group1: n=186 (28.7%), Group2: n=422 (65.1%), Group3: n=29 (4.5%), Group4: n=11 (1.7%). Of the patients with AITD history 23.4% belonged to Group 1, 68.6% to Group 2, 6.4% to Group 3 and 1.6% to Group 4 (x^2 ; $p=0.037$). Forty seven (7.3%) patients underwent total thyroidectomy. Histopathological examination revealed: Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) n=3 (3/3 Group 4), C-Cell Hyperplasia (CCH) n=5 (3/5 Group 3, 2/5 Group 4), Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) n=17 (7/17 Group 1, 10/17 Group 2), MNG n=22 (8/22 Group 1, 10/22 Group 2, 2/22 Group 3, 2/22 Group 4). 2/5 patients with CCH had PTC. 1/17 PTC patient had mixed PTC-MTC. Patients with MTC had remarkably higher CT levels (253–1222 pg/ml) compared to those with CCH (5.8–16.1 pg/ml).

Conclusions. This study reaffirms the positive correlation between CT levels and the presence of MTC or CCH, clearly and conspicuously distinguished by the range of CT levels, albeit in a small number of patients with these diagnoses. Patients with AITD have more frequently detectable or slightly increased CT levels.

KEYWORDS

Thyroid, multinodular goiter, autoimmune thyroiditis, calcitonin, medullary thyroid cancer.

СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ КАЛЬЦИТОНИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ И МНОГООЗЛОВЫМ ЗОБОМ: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ РАБОТЫ ОДНОГО ЦЕНТРА

M. Mitropoulou¹, G. Simeakis², I. Patinioti¹, K. Saltiki², E. Anagnostou¹, E. Zapanti¹, E. Anastasiou¹, M. Alevizaki²¹Alexandra Hospital, Athens, Greece²Athens University School of Medicine, Athens, Greece

Введение. С 2005 по 2015 г. в нашем отделении все пациенты с многоузловым зобом (МУНЗ) были скриниро-

ваны по уровню кальцитонина (КТ), выполненного одним и тем же методом.

Цель исследования — исследовать возможную корреляцию между нестимулированным уровнем КТ сыворотки крови и наличием аутоиммунного заболевания щитовидной железы (ЩЖ) или опухоли ЩЖ.

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных 648 пациентов (559 женщин [Ж] 86,3%, 89 мужчин [М] 13,7%, возраст 18–89 лет, медиана 58 лет). КТ $\leq 4,6$ пг/мл [Ж] и $\leq 11,5$ пг/мл [М] считался нормальным. Пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с КТ. 1-я группа: КТ $<0,05$ (неопределяемый), 2-я группа: КТ [Ж+М] с нормальным уровнем, 3-я группа: КТ:4,7–10 [Ж] и 11,6–20 [М], 4-я группа: КТ >10 [Ж] и >20 [М]. Кроме того, пациенты были разделены на подгруппы с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и без него (не-АИТ).

Результаты. Распределение пациентов по группам: 1-я группа: n=186 (28,7%), 2-я группа: n=422 (65,1%), 3-я группа: n=29 (4,5%), 4-я группа: n=11 (1,7%). Из пациентов с АИТ в анамнезе 23,4% вошли в 1-ю группу, 68,6% — во 2-ю группу, 6,4% — в 3-ю группу и 1,6% — в 4-ю группу (x^2 ; $p=0,037$). 47 (7,3%) пациентов перенесли тотальную тиреоидэктомию. Гистологическое исследование выявило: медулярная карцинома ЩЖ (МКЩЖ) n=3 (3/3 4-я группа), С-клеточная гиперплазия (СКГ) n=5 (3/5 3-я группа, 2/5 4-я группа), папиллярная кальцитона ЩЖ (ПКЩЖ) n=17 (7/17 1-я группа, 10/17 2-я группа), МУНЗ n=22 (8/22 1-я группа, 10/22 2-я группа, 2/22 3-я группа, 2/22 4-я группа). 2/5 пациентов с СКГ имели ПКЩЖ. 1/17 пациентов с ПКЩЖ имели смешанный ПКЩЖ—МКЩЖ. Пациенты с МКЩЖ имели значимо более высокий уровень КТ (253–1222 пг/мл) по сравнению с пациентами с СКГ (5,8–16,1 пг/мл).

Выводы. Представленное исследование подтверждает имеющиеся данные о положительной корреляционной связи между уровнем КТ и наличием МКЩЖ и СКГ, четко и явно дифференцированных по диапазону значений КТ, несмотря на малое количество пациентов с данными диагнозами. Пациенты с АИТ чаще имеют определяемый или несколько повышенный уровень КТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Многоузловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, кальцитонин, медулярная карцинома щитовидной железы.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662554-55

THE ROLE OF THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODIES IN GRAVE'S OPHTHALMOPATHY TREATMENT

N.S. Martirosian, L.V. Trukhina, N.A. Petunina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Background. Graves' ophthalmopathy (GO) is an autoimmune inflammatory disorder affecting the retroorbital tissues. Although the role of TRAb in GO is now accepted by many re-

searchers and clinicians, their use in the disease management of GO is less well studied than the role of TRAb for the diagnosis and therapy monitoring of Graves' disease.

Aim — to evaluate the relation between TRAb level and the activity of GO, the course of GO and the effectiveness of the treatment.

Material and methods. We have studied 26 patients with GO and Grave's Disease. Activity of GO was measured with the clinical activity score (CAS), we defined active GO as a CAS ≥ 3 . TSH, FT4 and TRAb were evaluated. All patients had received intravenous methylprednisolone (ivMP) pulse therapy in cumulative dose 6000 mg. We observed patients for 1 year after pulse therapy. TRAb level was evaluated before, 3, 6 and 12 months after pulse therapy.

Results. At the time of initial treatment all patients had active GO, 60% with CAS 3–4 and 40% with CAS 5–7. On year after the pulse therapy of GO, all patients were classified into responders (69.2%) and non-responders (30.8%) according to their clinical manifestations. Pulse therapy considered as effective if GO activity decreased with CAS ≤ 2 . Serum TRAb level was significantly higher in patients who non-responded to therapy — 34.8 U/L vs 17.5 U/L ($p \leq 0,01$). This level was significantly decreased in patients responded to treatment — 1.6 U/L vs 12.4 U/L ($p \leq 0,01$). TRAb level above 28.8 U/L before treatment ($p \leq 0,01$), 10.1 U/L after 3 months of treatment ($p \leq 0,01$), 5.1 U/L after 6 months of treatment ($p \leq 0,01$) and 8.2 U/L after 3 months of treatment ($p \leq 0,01$) was associated with higher risk of non-responding.

Conclusion. We conclude, that TRAb level may serve not only as predictor of GO activity and severity, but changes in the level of antibodies could be of additional help for the disease management with ivMP.

KEYWORDS

Antibodies, thyrotropin, Grave's ophthalmopathy, treatment.

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Н.С. Мартиросян, А.В. Трухина, Н.А. Петунина

ФГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Обоснование. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — это аутоиммунная патология, поражающая ретробульбарные ткани и тесно ассоциированная с болезнью Грейвса. Хотя роль антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) в патогенезе ЭОП признана большинством ученых и клиницистов, значение их в прогнозировании результатов лечения менее изучено по сравнению с болезнью Грейвса.

Цель исследования — оценить роль АТ к рТТГ в прогнозировании течения и результатов лечения ЭОП.

Материал и методы. В исследование были включены 26 пациентов с болезнью Грейвса и активной ЭОП. Степень активности ЭОП определялась по шкале клинической активности CAS, ЭОП считалась активной при CAS ≥ 3 . Оценивался уровень АТ к рТТГ, ТТГ и Т4св. Все пациенты получили пульс-терапию метилпреднизолоном в суммарной дозе 6000 мг. Период последующего наблюдения составил 12 мес с оценкой степени активности и тя-

жести ЭОП, тиреоидного статуса, уровня АТ к рТТГ исходно до пульс-терапии и через 3, 6, 12 мес.

Результаты. На момент начала лечения все пациенты имели активную форму ЭОП, 60% с низкоактивной ЭОП по CAS=3–4, 40% с высокоактивной — CAS 5–7. Через 12 мес после пульс-терапии метилпреднизолоном в зависимости от степени активности ЭОП пациенты были отнесены в одну из двух групп — ответившие на пульс-терапию (69,2%) и не ответившие на терапию (30,8%). Пульс-терапия считалась эффективной, если степень активности ЭОП снижалась до CAS ≤ 2 . Уровень АТ к рТТГ был исходно значительно выше в группе пациентов, не ответивших на терапию, — 34,8 U/L vs 17,5 U/L ($p \leq 0,01$). При этом через 12 мес уровень АТ к рТТГ значительно снизился в группе пациентов, ответивших на терапию, — 1,6 U/L vs 12,4 U/L ($p \leq 0,01$). Уровень АТ к рТТГ выше 28,8 U/L на момент начала терапии ($p \leq 0,01$), 10,1 U/L через 3 мес ($p \leq 0,01$), 5,1 U/L через 6 мес ($p \leq 0,01$) и 8,2 U/L через 12 мес ($p \leq 0,01$) ассоциировались с более высоким риском неблагоприятного ответа на иммуносупрессивную терапию.

Выводы. Таким образом, уровень АТ к рТТГ может служить предиктором не только активности и тяжести ЭОП, но и исходов иммуносупрессивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Антитела, тиреотропный гормон, эндокринная офтальмопатия, лечение.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662555-56

PAPILLARY THYROID CANCER, HASHIMOTO'S THYROIDITIS, ADENOMATOID HYPERPLASIA. DO THEY HAVE ANY CONNECTION?

L.M. Mkhitarian¹, M.A. Khachatryan²

¹Erebuni Medical Center, Armenia

²Yerevan State Medical University, Armenia

Introduction. While thyroid nodules are extremely pervasive, the chances that a nodule is malignant are small. The annual incidence of thyroid carcinoma is 0,5–10 per 100 000. A hefty 75–80% of all thyroid carcinoma cases are papillary thyroid carcinoma, which is referred to as differentiated thyroid carcinoma.

Relevancy. Papillary thyroid carcinoma is the most common thyroid carcinoma. Peak onset ages are from 40 to 60 years old. Furthermore the increasing incidence has been observed among younger people. With the discovery of a thyroid nodule, a complete history and physical examination focusing on the thyroid gland should be performed.

Aim — to determine papillary carcinoma's background pathology, proceed the ubiquitous approach of thyroid nodule's diagnosis, dynamic control and treatment.

Material and methods. This study covered the period of 2010–2014. 183 patients attending Erebuni medical center's General and Endocrine Surgery Department were included in this analysis. Postoperative pathohistological examination has authenticated the diagnosis: papillary thyroid carcinoma. The study has not included the patients who underwent only preoperative cytological examination without postoperative patho-

histological diagnosis and the patients who underwent surgical treatment for the relapse.

Results. In a massive 53,6% (98) of 183 observed patients' papillary thyroid carcinoma has occurred *de novo*. However 46,4% (85) has had background pathology such as Hashimoto's thyroiditis — 18,6% (34) and Adenomatoid hyperplasia — 27,8% (51). A major 59,6% (109) has been above 40 years old, the other 40,4% has been under 40.

Conclusion. To sum up there might be a possible connection between papillary carcinoma, Hashimoto's thyroiditis and Adenomatoid hyperplasia. We suggest ultrasound follow-up and double cytological examination (if the previous one is mistrustful) among patients who have Hashimoto's thyroiditis (ultrasound examination confirmation, high level of antibodies) and Adenomatoid hyperplasia (cytological examination confirmation).

KEYWORDS

Papillary thyroid cancer, endocrine surgery, Hashimoto's thyroiditis, adenomatoid hyperplasia, *de novo*.

ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ ХАШИМОТО, АДЕНОМАТОИДНАЯ УЗЕЛКОВАЯ ГИПЕРПАЗИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ СВЯЗИ

А.М. Мхитарян¹, М.А. Хачатрян²

¹Медицинский центр Эребуни, Армения

²Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Армения

Введение. Узловые изменения щитовидной железы являются довольно распространенной проблемой. Несмотря на высокую распространенность узлов щитовидной железы, злокачественные узлы встречаются редко. Ежегодная заболеваемость 0,5—10 случаев на 100 000 жителей. Папиллярная карцинома щитовидной железы составляет 75—80% случаев рака щитовидной железы. Папиллярная карцинома считается дифференцированной опухолью и возникает от фолликулярных клеток.

Современность. В результате широкого применения ультразвукового исследования значительно увеличился прием и диагностирование пациентов с узлами щитовидной железы. Несмотря на то что злокачественные узлы щитовидной железы являются редкими находками, есть тенденция к увеличению их частоты встречаемости. Наиболее распространенной формой является папиллярная карцинома, которая часто встречается в возрасте 40—60 лет. Теперь заболеваемость папиллярной карциномой среди молодых тоже растет. Поэтому своевременное выявление, диагностика, динамическое слежение подозрительных узлов щитовидной железы имеет большое клиническое значение.

Цель и задачи. Эта работа направлена на выявление фоновой патологии папиллярной карциномы щитовидной железы, разработку всеобщего подхода диагностики, динамического наблюдения и лечения узловых изменений.

Материал и методы. Исследование охватило 183 пациентов, оперировавшихся в течение 2010—2014 г. в клинике общей и эндокринной хирургии медицинского центра Эребуни, у которых гистологическим исследованием постоперативно диагностировалось папиллярная карцинома щитовидной железы. В исследование не включались па-

циенты, которые отказались от патогистологического исследования и/или папиллярная карцинома была диагностирована только цитологическим исследованием предоперационно. Также не включены те пациенты, которые оперировались по поводу рецидива.

Полученные результаты и их анализ. У 53,6 % (98) пациентов из 183 обследованных папиллярная карцинома возникла *de novo*. 46,4% (85) имели фоновую патологию, из которых 18,6% (34) имели тиреоидит Хашимото, 27,8% (51) случаях папиллярная карцинома развивалась на фоне аденоматоидной гиперплазии. 59,6% (109) пациентов были в возрасте выше 40 лет, 40,4% (74) моложе 40 лет.

Выводы. Учитывая вышесказанное, мы подчеркиваем связь между папиллярным раком щитовидной железы, аденоматоидной гиперплазией и тиреоидитом Хашимото. Мы предлагаем динамический сонографический контроль пациентов с аденоматоидной гиперплазией, подтвержденной цитологическим исследованием, и с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, подтвержденным ультразвуковым исследованием и высокими титрами антител, а при новых подозрительных признаках — повторное цитологическое исследование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Папиллярная карцинома щитовидной железы, эндокринная хирургия, тиреоидит Хашимото, аденоматоидная гиперплазия, *de novo*.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662556-57

PROGNOSTIC FACTORS FOR INTRATHYROIDAL PAPILLARY CARCINOMAS — A MULTIVARIATE ANALYSIS

N. Santrac¹, I. Markovic^{1,2}, M. Goran¹, M. Buta^{1,2}, I. Djuricic¹, R. Dzodic^{1,2}

¹Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Aim — to examine prognostic significance of patient-related, tumor-related and treatment-related factors for intrathyroidal papillary thyroid carcinomas (PTC), via multivariate analysis.

Material and methods. This study included 153 patients with intrathyroidal PTCs (pT1/pT2/pT3) surgically treated in our Institution during two-decade period. Patients with locally invasive tumors (pT4) and initial distant metastases (M1) were excluded. Parameters of interest were: gender (male; female), age (≤45; >45 years), tumor size (pTNM classification WHO 1984), multifocality (no; yes), histological type of PTC (pure; microcarcinoma; follicular; poorly differentiated), presence of lymphonodal metastases (pN1a; ipsilateral-pN1b; contralateral-pN1b; total), surgery extent (total thyroidectomy; total thyroidectomy with lymphonodal dissections). Univariate and multivariate analysis of all parameters was performed in order to distinguish factors of significance for disease-free survival (DFS) and cancer-specific overall survival (cs-OS).

Results. In the follow-up, 10% of patients had locoregional or distant relapse, while 5.2% died due to PTC. Univariate analysis distinguished older age, male gender, tumors over 4cm in diameter, multifocality and poorly differentiated PTC-types

as unfavorable prognostic factors for cs-OS. DFS was significantly shorter in males vs. females, as well as in patients with multifocal vs. solitary PTC. Tumor multifocality was unfavorable prognostic factor for both DFS and cs-OS. Independent prognostic factors for intrathyroidal PTCs, based on Cox multivariate analysis, were multifocality and gender for DFS, and multifocality and age at diagnosis for cs-OS.

Conclusions. Prognostic factors define risk groups within population of differentiated PTCs providing timely, adequate treatment and opportunity for longer quality life of patients with PTCs.

KEYWORDS

Papillary thyroid carcinoma, intrathyroidal, prognostic factors.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНТРАТИРЕОИДАЛЬНОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ — МУЛЬТИВАРИАНТНЫЙ АНАЛИЗ

N. Santrac¹, I. Markovic^{1,2}, M. Goran¹, M. Buta^{1,2},
I. Djuricic¹, R. Dzodic^{1,2}

¹Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Белград, Сербия

²University of Belgrade, Белград, Сербия

Цель исследования — изучение прогностической факторов интратиреоидального папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), связанных с пациентом, опухолью, а также лечением путем многофакторного анализа.

Материал и методы. В исследование были включены 153 пациента с интратиреоидальным ПРЩЖ (pT1/pT2/pT3), оперированных в нашем институте в течение 20 лет. Больные с местно-инвазивной опухолью (pT4) и начальными отдаленными метастазами (M1) в исследование включены не были. Область интересов данного исследования: пол (мужской, женский), возраст (≤ 45 ; > 45 лет), размер опухоли (pTNM классификации ВОЗ, 1984), мультифокальность (нет, да), гистологический тип ПРЩЖ (чистый; микрокарциномы; фолликулярная; слабо дифференцированные), наличие метастазов в лимфатические узлы (pN1a; ипсилатеральная-pN1b; контралатеральной — pN1b, общая), хирургии степени (тиреоидэктомии; тиреоидэктомии с лимфаденэктомией). С целью определения факторов, имеющих значение для выживаемости без признаков заболевания (DFS), и канцер-специфической общей выживаемости (cs-OS) был выполнен одномерный и многомерный анализ всех параметров.

Результаты. В ходе исследования у 10% больных были выявлены локально-отграниченные или отдаленные рецидивы; 5,2% умерли из-за ПРЩЖ. Одномерный анализ выявил следующие неблагоприятные прогностические факторы для cs-OS: пожилой возраст, мужской пол, опухоли более 4 см в диаметре, мультифокальность и малодифференцированный ПРЩЖ. Выживаемость без признаков заболевания (DFS) была значительно меньшей у мужчин, а также у пациентов с мультифокальной опухолью в сравнении одиночной ПРЩЖ. Мультифокальность опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком как для DFS, так и для cs-OS. По результатам многофакторного анализа Кокса, выявлены независимые прогностические факторы для интратиреоидального ПРЩЖ: мультифокальность и пол — для DFS, и мультифокальность и возраст на момент постановки диагноза для cs-OS.

Выводы. Прогностические факторы позволяют стратифицировать больных с PTCs по группам риска, обеспечить своевременное и адекватное лечение, а также обеспечить возможность улучшения качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Папиллярный рак щитовидной железы, интратиреоидальный, прогностические факторы.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662557-58

USE OF INTRAVENOUS GLUCOCORTICOIDS FOR TREATMENT OF GRAVES' ORBITOPATHY

M.Z. Asatiani

V. Iverieli endocrinology, metabolism, dietology center
"ENMEDIC", Tbilisi, Georgia

Introduction. Graves' ophthalmopathy (GO) also known as thyroid-associated orbitopathy (TAO), is an autoimmune disorder of the retrobulbar tissue, closely linked to autoimmune thyroid disease. Less than 5—10% patients with Graves' disease will develop clinically relevant, active and progressive orbital complications. Treatment of this disease is difficult and often unsatisfactory. Glucocorticoids have been used for treatment of GO because of their anti-inflammatory and immunosuppressive actions during the active phase of GO.

Case Report. In June 2013, 57 years old female patient referred to our clinic with complains of: heat intolerance, weight loss, fatigue, tachycardia, high blood pressure — classical picture of thyrotoxicosis. In 2006 subtotal resection of thyroid gland for Grave's disease was performed. Laboratory studies revealed: TSH-0.01 ($n=0.4—4.0$ μ IU/ml); FT4-2.68 ($n=0.89—1.76$ ng/dl); Hematology-leukocytes 4.7 ($n=5.2—12.4$ μ L); ESR-14 ($n=2—15$). Thyroid ultrasound showed two nodules in the left lobe: 7X8X11mm, 8X8X8mm. Thyroid scintigraphy with TC-99m excluded hot and cold nodules. Anti-TSH-Rec. -2.45 ($n=<2.0$ LU/L). The patient was given Thiamazole 30 mg/day, Propranolol 10 mg/day, Prednisolone 15 mg/day. After 6 weeks of treatment the patient's general condition was significantly improved: FT4-0.96. The dose of Thiamazole was decreased till 10 mg/day, Propranolol 5 mg/day, Prednisolone withheld. After 4 months the patient attended our clinic with complains of: lacrimation and duality, pain and exophthalmos of left eye. Thyroid function was within normal range. In order to exclude tumor, MRI of the head was performed- the tumor was excluded. Graves' ophthalmopathy was diagnosed. Pulse therapy was begun with Intravenous Methylprednisolone infusion according the following scheme: 1st week 1000mg once a day during 3 days, then 500 mg weekly for 3 weeks and 250 mg weekly for 3 weeks. After that the same infusion once in 10 days — (total 4 infusion). Methylprednisolone 4 mg 4 tab. 3 times a day and Panangin 2 tab. two times a day was given per-os. Glucose levels were monitored, it was always normal. After 14 weeks of pulse therapy optimized visual acuity and improvement of soft-tissue inflammatory signs and symptoms were evident.

Conclusion. High-dose of i/v steroid therapy provides efficient and stable improvement in Graves' ophthalmopathy.

KEYWORDS

Intravenous glucocorticoids, orbitopathy, Graves' disease.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ВНУТРИВЕЕННО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

М.З. Асатиани

Центр эндокринологии, метабологии и диетологии
им. В. Ивериели «ЭНМЕДИЦ», Тбилиси, Грузия

Введение. Офтальмопатия Грейвса (ОГ), также известная как эндокринная офтальмопатия, — аутоиммунное нарушение ретробульбарной ткани, близко связана с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. На 5—10% меньше пациентов с болезнью Грейвса будут развивать клинически соответствующие активные и прогрессивные орбитальные осложнения. Лечение этой болезни трудное и часто неудовлетворительное. Глюкокортикоиды использовались для лечения ОГ из-за их противовоспалительных и иммунодепрессивных действий во время активной фазы ОГ.

История болезни. В июне 2013 г. 57-летняя пациентка пришла в нашу клинику с жалобами на непереносимость жары, с потерей массы тела, усталость, тахикардию и высоким кровяным давлением — классическая картина тиреотоксикоза. В 2006 г. была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы по болезни Грейвса. Лабораторные исследования показали: TSH-0,01 ($n=0.4-4.0$ $\mu\text{IU/ml}$); FT4-2,68 ($n=0.89-1.76$ ng/dl); Hematology-leukocytes 4,7 ($n=5.2-12.4$ μL); ESR-14 ($n=2-15$). Ультразвук щитовидной железы показал два нароста на левой доле: 7X8X11 мм, 8X8X8 мм. Сцинтиграфия щитовидной

железы — ТС-99м исключая горячие и холодные узелки. Анти-TSH-Rec.—2.45 ($n<2.0$ LU/L). Пациентке дали: тиамазол 30 мг/сут, пропранолол 10 мг/сут, преднизолон 15 мг/сут. После 6 нед лечения общее состояние пациентки было значительно улучшено: FT4-0,96; доза тиамазола была уменьшена до 10 мг/сут, пропранолола 5 мг/сут, применение преднизолона было отменено. После 4 мес пациентка пожаловалась на слезотечение и дуальность, боль и экзофтальму левого глаза. Функция щитовидной железы была в пределах нормального диапазона. Чтобы исключить опухоль, была выполнена МРТ головы и в результате опухоль была исключена. Была диагностирована офтальмопатия Грейвса. Терапия пульса была начата с внутривенного вливания метилпреднизолона согласно следующей схеме: 1-я неделя — 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней, затем 500 мг еженедельно в течение 3 нед и 250 мг еженедельно в течение 3 нед. После этого то же самое вливание 1 раз в 10 дней — (полные 4 вливания). Метилпреднизолон 4 мг 4 таблетки 3 раза в день и панангин 2 таблетки 2 раза в день перорально. Уровень глюкозы был проверен, он всегда был нормальным. После 14 нед терапии пульса оптимизировалась острота зрения и улучшение воспалительных признаков и симптомов мягких тканей были очевидны.

Выводы. Большая доза i/v терапии стероида обеспечивает эффективное и стабильное улучшение в офтальмопатии Грейвса.

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ

Пульс-терапия глюкокортикоидами, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса.

Session 9: Neuroendocrinology & Endocrine Tumors

Секция 9: Нейроэндокринология и эндокринные опухоли

doi: 10.14341/probl201662559-60?

THE NEGATIVE EFFECT OF GH/IGF-1 EXCESS ON NAD- AND NADP-DEPENDENT BLOOD LYMPHOCYTES DEHYDROGENASES ACTIVITY IN ACROMEGALY

M.A. Dudina^{1,3}, S.A. Dogadin^{1,3}, A.A. Savchenko²¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation²Institute for Medical Problems of the North of the Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation³Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Background. Acromegaly is a rare serious condition characterized by chronic hypersecretion of growth hormone (GH) from a pituitary adenoma and induces the synthesis of insulin-like growth factor I (IGF-1). The idea of the crucial GH importance not only in the control of cell proliferation and differentiation, but, also, in the regulation of immune cells metabolism allows to think that chronic excess GH/IGF-1 in acromegaly is the potent effector distortion of the immune response mechanisms.

Aim — to study the NAD(P)-dependent dehydrogenases level in blood lymphocytes and their interaction with GH/IGF-1 concentration in patients with active acromegaly.

Material and methods. The level of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood lymphocytes was studied in a group of 88 patients with active acromegaly, mean age 51.0 ± 12.5 years. The NAD(P)-dependent dehydrogenases activity was determined by bioluminescence method. The concentrations of GH and IGF-1 were measured by ELISA.

Results. Studying the activity of mitochondrial NAD(P)-dependent dehydrogenases found a decrease in all NAD-dependent oxidoreductase: NADIDH, NADGDH, and MDH ($p < 0.01$), which allows to state the low level flow in the tricarboxylic acid cycle. In active acromegaly were revealed the decreasing activity of all studied oxidoreductases: glucose-6-phosphate dehydrogenase ($p < 0.01$), NAD—lactate dehydrogenase (LDH) ($p < 0.001$), NADH—LDH ($p < 0.001$), NAD—malate dehydrogenase (MDH) ($p < 0.001$), NADH—MDH ($p < 0.001$), NADP—MDH ($p < 0.001$), NAD—glutamate dehydrogenases (GDH) and NADH—GDH ($p < 0.001$), NADP—GDH and NADPH—GDH ($p < 0.001$), NAD—isocitrate dehydrogenases (IDH) and NADP—IDH ($p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively), and, also, glutathione reductase ($p < 0.001$). Our data observed that decreasing activity of NADP—GDH positively correlated with the basal GH level ($r = +0.23$; $p = 0.04$) and NADP—MDH activity with IGF-1 level ($r = +0.30$; $p = 0.008$). The low NADH—MDH activity negatively correlated to the basal GH concentration ($r = -0.23$; $p = 0.04$).

Conclusion. The chronic excess of GH/IGF-1 causes a significant depletion of metabolic lymphocytes reserves and may play an important role in several systems malignancies of acromegaly patients. This pathway continues to attract inter-

est as a potentially useful target for therapeutic design of acromegaly.

KEYWORDS

Acromegaly, NAD(P)-dependent dehydrogenases, growth hormone; insulin-like growth factor I, lymphocyte.

НЕГАТИВНЫЕ ВЛИЯНИЯ ИЗБЫТКА СТГ/ИРФ-1 НА АКТИВНОСТЬ НАД- И НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

M.A. Дудина^{1,3}, С.А. Догадин^{1,3}, А.А. Савченко²¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Российская Федерация³КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация

Обоснование. Акромегалия относится к редким, тяжелым заболеваниям и характеризуется хронической гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) аденомой гипофиза, что стимулирует продукцию инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1). Ключевая роль СТГ не только в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, но и в регуляции метаболизма иммунных клеток, что предполагает, что хроническая гиперсекреция СТГ/ИРФ-1 может потенцировать нарушение механизмов иммунного ответа при акромегалии.

Цель исследования — изучить уровень НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови и их взаимосвязь с концентрацией СТГ/ИРФ-1 у больных с активной акромегалией.

Материал и методы. Уровень НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови был изучен в группе из 88 (35 мужчин и 53 женщины), средний возраст $51,0 \pm 12,5$ года, больных с активной акромегалией. Уровень активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови был исследован биоломисцентным методом. Определение содержания в сыворотке крови СТГ/ИРФ-1 проводили методом ИФА с использованием стандартных наборов ELISA.

Результаты. При изучении активности митохондриальных НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ обнаружено снижение всех исследуемых НАД-зависимых оксидоредуктаз: НАДИДГ, НАДГДГ и МДГ ($p < 0,01$), что позволяет констатировать низкий уровень потока по циклу трикарбоновых кислот. У больных активной акромегалией выявлен низкий уровень всех исследуемых оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы ($p < 0,01$), НАД-лактат дегидрогеназы (ЛДГ) ($p < 0,001$), НАДН—ЛДГ ($p < 0,001$), НАД-малат дегидрогеназы (МДГ) ($p < 0,001$), НАДН—МДГ ($p < 0,001$), НАДФ—МДГ ($p < 0,001$), НАД-глутамат дегидрогеназы (ГДГ) и НАДН—ГДГ ($p < 0,001$), НАДФ—ГДГ и НАДФН—ГДГ ($p < 0,001$), НАД-изоцитрат дегидрогеназы (ИДГ) и НАДФН—ИДГ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

соответственно) и также глутатион редуктазы ($p < 0,001$). Установлено, что при активной акромегалии низкий уровень НАДФ—ГДГ и НАДФ—МДГ положительно взаимосвязаны соответственно с концентрациями базального СТГ ($r = +0,23$; $p = 0,04$) и ИРФ-1 ($r = +0,30$; $p = 0,008$). Снижение активности НАДФ—МДГ отрицательно связано с концентрацией базального СТГ ($r = -0,23$; $p = 0,04$).

Выводы. Хроническая гиперпродукция СТГ/ИРФ-1 вызывает значительное угнетение внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови и может играть ключевую роль в развитии неопластических осложнений акромегалии. Полученные данные вызывают интерес для дальнейшего изучения в качестве терапевтических мишеней воздействия при акромегалии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Акромегалия, НАДФ(Ф)-зависимые дегидрогеназы, соматотропный гормон, инсулиноподобный ростовой фактор-1, лимфоцит.



doi: 10.14341/probl201662560-61

CORRELATION OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF GROWTH HORMONE-PRODUCING PITUITARY ADENOMAS

E.S. Panteleeva, A.V. Dreval, G.A. Stashuk, I.A. Ilovayskaya

Moscows Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

Introduction. Previous studies demonstrated a relationship between T1- and T2-weighted signal intensity and tumor growth patterns and potential as well as hormonal activity in somatotropinomas. Further investigation of these findings could serve to define predictive diagnostic and treatment factors based on MRI characteristics.

The aim of this retrospective study was to analyze the MRI characteristics of growth hormone-producing pituitary adenomas in newly diagnosed patients with acromegaly and to compare them with the corresponding morphological and biochemical characteristics.

Material and methods. Seventy five patients with newly acromegaly were included in the study. Pre-treatment T1- and T2-weighted MR-images of all patients were analyzed, taking into account the intensity of the signals produced by the tumors, as well as their dimensions and growth direction. Growth hormone and IGF-1 levels were also recorded.

Results. Out of 75 patients, 74.7% were macroadenomas. T1-weighted adenoma signal was hypointense in 45.3% of patients, hyperintense in 18.7% of patients and isointense in all other cases. T2-weighted adenoma signal was hypointense in 32.3% and hyperintense in 40.5% of patients. No statistically significant differences were found between GH and IGF1 levels as well as signal intensity in relation to patient age. Inferior tumor extension was present in 60.0% of patients overall and 33.3% more prevalent in patients with hyperintense T2 signal and 24.5% and 11.7% more prevalent in patients with hypointense and hyperintense T1 signal respectively. Superior extension was observed in 46.7% of patients and did not differ significantly from inferior extension in patients with hypointense T2 signal. The highest levels of IGF1 were associated with su-

perior extension, while the highest levels of GH were associated with inferior extension. Mean adenoma volume was 8.45 times higher and GH levels were 3.8 times higher in patients with hyperintense T2-weighted signal and 2.3 and 1.3 times higher respectively in patients with hyperintense T1-weighted signal.

Conclusion. Hyperintense T1- and T2-weighted MRI signal was associated with larger tumor dimensions, increased GH levels and more frequent inferior extension, all of which indicate higher proliferative potential of the adenomas.

KEYWORDS

Somatotropinomas, acromegaly, MR-images.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СОМАТОТРОПИНОМ

Е.С. Пантелеева, А.В. Древал, Г.А. Сташук, И.А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Введение. Данные литературы последних лет описывают взаимосвязь между характером роста, гормональной активностью, интенсивностью T1- и T2-взвешенных сигналов аденом гипофиза. Дальнейшее исследование в этом направлении может помочь в определении диагностических факторов и терапевтических подходов, основанных на МР-характеристиках соматотропином.

Цель исследования — проанализировать МР-характеристики гормон-продуцирующих аденом гипофиза у пациентов с впервые выявленной акромегалией и сравнить их с соответствующими морфологическими и биохимическими характеристиками данных опухолей.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 75 пациентов с впервые выявленной акромегалией. Данные МРТ в T1- и T2-взвешенных режимах были проанализированы у всех пациентов до лечения, принимая во внимание интенсивность МР-сигнала, размеры и характер распространения опухолей. Также определялся уровень гормона роста и ИФР-1.

Результаты. Из 75 пациентов у 74,7% были выявлены макроаденомы. В T1-взвешенном режиме аденомы имели гипоинтенсивный сигнал у 45,3% пациентов, а гиперинтенсивный сигнал наблюдался у 18,7%. Изоинтенсивный сигнал наблюдался во всех остальных случаях. В T2-взвешенном режиме аденомы имели гипоинтенсивный сигнал у 32,3% пациентов, а гиперинтенсивный — у 40,5%. По отношению к возрасту и полу пациентов статистически значимых различий между уровнями гормона роста и ИФР-1, а также интенсивностью МР-сигнала выявлено не было. Инфраселлярный рост опухоли наблюдался у 60,0% всех пациентов и по сравнению с супраселлярным ростом встречался на 33,3% чаще среди пациентов с гиперинтенсивными аденомами в T2-режиме на 24,5 и 11,7% чаще при гипо- и изоинтенсивном сигнале соответственно. Супраселлярный рост опухоли наблюдался в 46,7% всех случаев и статистически значимо не отличался от частоты инфраселлярного роста при гипоинтенсивном T2-сигнале. Наиболее высокий уровень ИФР-1 наблюдался при супраселлярном росте опухоли, а гормон роста — при инфраселлярном. Средний объем опухоли был в 8,45 раза выше, а уровень гормона роста — в 3,8 раза у пациентов с гиперинтенсивными

ми аденомами в T2-режиме. Соответствующие показатели были также в 2,3 и 1,3 раза выше у пациентов с гиперинтенсивными опухолями в T1-режиме.

Выводы. Гиперинтенсивные сигналы в T1- и T2-взвешенных режимах МРТ были связаны с большим объемом соматотропином, повышенным уровнем СТГ и более частым инфраселлярным ростом. Все эти характеристики указывают на повышенную пролиферативную активность аденом гипофиза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Соматотропинома акромегалия, МР-характеристики.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662561-62

ENDOCRINE DISORDERS WITH CRANIOPHARYNGIOMA IN ADULTS BEFORE AND AFTER SURGERY

I.S. Klochkova, L.I. Astafieva, A.N. Kononov, P.L. Kalinin, M.A. Kutin, D.S. Fomichev, O.I. Sharipov

Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russian Federation

Background. Craniopharyngiomas (CF) — a benign tumor of the embryologic origin. The surgical method of treatment is basic.

Aim — to estimate dynamics of endocrine disorders before and after surgical treatment of CF at different topographical variations.

Material and methods. The research involved 42 patients older than 18 years (25 women and 17 men) with a mean age — 41 (21; 69) with a verified diagnosis of CF. All patients were operated in 28 cases — total resection, in 7 — the pituitary stalk was saved. Before and 6 months after the surgery all patients were examined by means of hormonal blood tests (TSH, free T4, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol, testosterone, IGF-1). By tumor localizing patients were divided into four groups: 1 — intra-suprasellar (2); 2 — at location of the pituitary stalk (15); 3 — combined «the pituitary stalk» and ventricular (10); 4 — intra-ventricular (15).

Results. In group 1: panhypopituitarism — 2 (100%), diabetes insipidus (DI) — 0. Both patients had subtotal ablation. After the surgery the nature of disturbance has not changed. In group 2: secondary hypoadrenalism — 9 (60%), hypothyroidism — 11 (73%), hypogonadism — 12 (80%), DI — 7 (46%), hyperprolactinemia — 9 (60%). After the surgery panhypopituitarism — 15 (100%), DI — 14 (93%), hyperprolactinemia — 4 (26 %). In group 3: secondary hypoadrenalism — 3 (30%), hypothyroidism — 6 (60%), hypogonadism — 6 (60%), DI — 2 (20%), hyperprolactinemia — 3 (30%). After the surgery panhypopituitarism — 10 (100%), DI — 10 (100%), hyperprolactinemia — 3 (30%). In group 4: secondary hypoadrenalism — 6 (40%), hypothyroidism — 9 (60%), hypogonadism — 12 (80%), DI — 5 (33%), hyperprolactinemia — 8 (53%). After the surgery panhypopituitarism — 10 (71%), secondary hypoadrenalism — 12 (85%), hypothyroidism — 13 (92%), hypogonadism — 11 (79%), DI — 11 (78%), hyperprolactinemia — 8 (53%).

Conclusion. The high incidence of endocrine disorders is caused by the localization of the CF with predominance of secondary hypogonadism and hypothyroidism. After the surgery

worsening hormone deficiency was mentioned, also while preserving the pituitary stalk. Non-radical ablation of ventricular CF can partially maintain endocrine function.

KEYWORDS

Craniopharyngiomas, treatment, hypothyroidism, secondary hypogonadism.

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КРАНИОФАРИНГИОМАХ У ВЗРОСЛЫХ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.С. Клочкова, Л.И. Астафьева, А.Н. Коновалов, П.Л. Калинин, М.А. Кутин, Д.С. Фомичев, О.И. Шарипов

ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Краниофарингиома (КФ) — доброкачественная опухоль эмбрионального происхождения. Хирургический метод лечения является основным.

Цель исследования — оценить динамику эндокринных нарушений до и после хирургического лечения при различных топографических вариантах КФ.

Материал и методы. В исследование были включены 42 пациента старше 18 лет (25 женщин и 17 мужчин), средний возраст — 41 год (21 год; 69 лет) с верифицированным диагнозом КФ. Все пациенты были прооперированы, у 28 — тотальное удаление, в 7 случаях сохранен стебель гипофиза. До и через 6 мес после операции проводился гормональный анализ крови (ТТГ, свободный Т4, кортизол, пролактин, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, ИРФ-1). По локализации опухоли пациенты были разделены на четыре группы: 1-я — эндо-супраселлярные (2), 2-я — стебельные (15), 3-я — стебельно-вентрикулярные (10), 4-я — интра- и экстравентрикулярные (15).

Результаты. В 1-й группе: пангипопитуитаризм — 2 (100%), несахарный диабет (НД) — 0. У обоих пациентов — субтотальное удаление. Характер нарушений после операции не изменился. Во 2-й группе: вторичные гипокортицизм — 9 (60%), гипотиреоз — 11 (73%), гипогонадизм — 12 (80%), СТГ-недостаточность — 5 (33%), НД — 7 (46%), гиперпролактинемия — 9 (60%). После операции пангипопитуитаризм — у 15 (100%), НД — у 14 (93%), гиперпролактинемия — у 4 (26 %). В 3-й группе: вторичные гипокортицизм — 3 (30%), гипотиреоз — 6 (60%), гипогонадизм — 6 (60%), НД — 2 (20%), гиперпролактинемия — 3 (30%). После операции пангипопитуитаризм — у 10 (100%), НД — у 10 (100%), гиперпролактинемия — у 3 (30%). В 4-й группе: вторичные гипокортицизм — 6 (40%), гипотиреоз — 9 (60%), гипогонадизм — 12 (80%), НД — 5 (33%), гиперпролактинемия — 8 (53%). После операции пангипопитуитаризм — у 10 (71%), вторичные гипокортицизм — у 12 (85%), гипотиреоз — у 13 (92%), гипогонадизм — у 11 (79%), НД — у 11 (78%), гиперпролактинемия — у 8 (53%).

Выводы. Высокая частота эндокринных нарушений обусловлена локализацией КФ с преобладанием вторичных гипотиреоза и гипогонадизма. После операции отмечено усугубление гормональной недостаточности, в том числе при сохранении стебля гипофиза. Нерадикальное удаление вентрикулярных КФ позволяет частично сохранить эндокринные функции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Краниофарингиома, лечение, гипотиреоз, гипогонадизм.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662562-63

GROWTH DISTURBANCES AND METABOLIC DISORDERS IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORST.Yu. Tselovalnikova¹, M.G. Pavlova¹, A.V. Zilov¹,
A.E. Yudina¹, N.A. Mazerkina², O.G. Zheludkova³,
I.A. Arefyeva², A.N. Gerasimov¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation²Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russian Federation³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation**Background.** Endocrine consequences such as growth hormone deficiency (GHD), growth disturbances and metabolic disorders are common in childhood cancer survivors.**Aim** — to evaluate and compare the prevalence of growth disturbances and metabolic disorders in childhood posterior cranial fossa tumors (cPCFT) and acute lymphoblastic leukemia (cALL) survivors.**Material and methods.** 40 subjects (21 men, 19 women) who had undergone treatment for cPCFT (group 1) and 25 subjects (9 men, 16 women) after treatment for cALL (group 2) were assessed. Group 1 underwent surgery, chemotherapy (CT) and craniospinal irradiation in a dose of 34.9 ± 1.6 Gy with a boost to the PCF 51.3 ± 9.2 Gy. Group 2 underwent CT (23 subjects were treated with ALL-BFM-90 protocol; 2 subjects were treated with ALL-MB-2002 protocol). All subjects of the group 2 received cranial irradiation in a dose 12.7 ± 2 Gy. Age at the time of the survey in a groups 1 and 2 — 19.8 ± 3.05 and 21.2 ± 3.9 years; age at the time of treatment — 10.9 ± 3.4 and 6.9 ± 3.4 years; follow-up — 7.2 ± 4.2 and 13.8 ± 4.9 years, respectively. 16 age and sex matched healthy controls were included. Patient's anthropometric and laboratory parameters were measured, GHD was diagnosed in group 1 by 2 tests — insulin tolerance test (ITT) and glucagon stimulation test (GST). In group 2 these tests didn't perform. At the time of the survey no one in both groups received GH replacement therapy. Only 5 subjects (3 boys and 2 girls) in group 1 were treated with recombinant human GH during childhood.**Results.** Final height SDS in the group 1 was significantly less than in the group 2 ($p=0.001$) and in healthy controls ($p<0.001$). In the group 1 and 2 there were significantly less patients reached target height compared to healthy controls ($p<0.001$). Subjects of group 1 rarely reached their target height in comparison to the group 2 ($p=0.006$). IGF-1 SDS was significantly less in the group 1 (-1.37 ± 1.24) than in the group 2 (0.5 ± 1.24 ; $p<0.001$). In group 1 GHD according to GST was diagnosed in 60% of subjects, according to ITT in 82.1% of subjects. Waist circumference was significantly bigger in group 2 compared to the group 1 ($p=0.046$) and to healthy controls ($p=0.001$). Overweight was registered in 10% of patients in group 1 and in 16% — in group 2. Dyslipidemia was diagnosed in 50% in group 1, in 19% in group 2 ($p=0.226$). In group 1 — 16.7% and in group 2 — 66.7% of subjects were insulin resistant.**Conclusions.** After treatment for cPCFT growth disturbances occurred more often than after cALL therapy. Metabolic disorders were diagnosed with different frequency in both cPCFT and cALL survivors. These patients need endocrinologist's observation.**KEYWORDS**

Growth disturbances, metabolic disorders, childhood, posterior cranial fossa tumors (cPCFT), acute lymphoblastic leukemia (cALL), treatment.

НАРУШЕНИЯ РОСТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСТВЕТ.Ю. Целовальникова¹, М.Г. Павлова¹, А.В. Зилов¹,
А.Е. Юдина¹, Н.А. Мазеркина², О.Г. Желудкова³,
И.А. Арефьева², А.Н. Герасимов¹¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация²ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, Российская Федерация**Обоснование.** Эндокринные расстройства, такие как дефицит гормона роста (ДГР), нарушения роста, метаболические расстройства, часто встречаются после лечения злокачественных новообразований в детстве.**Цель исследования** — оценить и сравнить распространенность нарушений роста и метаболических расстройств у пациентов после лечения злокачественных опухолей задней черепной ямки (ЗОЗЧЯ) и острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в детстве.**Материал и методы.** Обследованы 40 пациентов (21 мужчина, 19 женщин) после лечения ЗОЗЧЯ (1-я группа) и 25 пациентов (9 мужчин, 16 женщин) после лечения ОЛЛ в детстве (2-я группа). 1-я группа подверглась хирургическому удалению опухоли, полихимиотерапии (ПХТ) и краниоспинальному облучению в дозе $34,9 \pm 1,6$ Гр с бустом на ложе опухоли $51,3 \pm 9,2$ Гр. 2-я группа получила ПХТ (23 пациента по протоколу ALL-BFM-90, 2 пациента — ALL-MB-2002), все получили краниальное облучение в дозе $12,7 \pm 2$ Гр. Возраст пациентов 1-й и 2-й группы на момент обследования составил — $19,8 \pm 3,05$ и $21,2 \pm 3,9$ года, возраст на момент лечения — $10,9 \pm 3,4$ и $6,9 \pm 3,4$ года, продолжительность ремиссии — $7,2 \pm 4,2$ и $13,8 \pm 4,9$ года соответственно. Контрольную группу составили 16 здоровых добровольцев. Исследованы антропометрические и лабораторные параметры. Диагностика ДГР проведена только в 1-й группе при помощи двух тестов: с инсулиновой гипогликемией (ТИГ) и с глюкагоном (ТГ). На момент обследования никто из обследованных лиц не получал заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста (рГР). Только 5 пациентов (3 мальчика, 2 девочки) в 1-й группе лечились рГР в детстве. Во 2-й группе данные исследования не проводились.**Результаты.** SDS конечного роста в 1-й группе меньше, чем во 2-й ($p=0,001$), а также в группе контроля ($p<0,001$). В 1-й и 2-й группах количество пациентов, достигших целевого роста, ниже, чем среди здоровых ($p<0,001$). Больные 2-й группы чаще достигали целевого

роста, чем пациенты 1-й ($p=0,006$). SDS ИФР-1 в 1-й группе меньше, чем во 2-й ($p<0,001$). ДГР по данным ТГ диагностирован у 60% пациентов 1-й группы, по данным ТИГ — у 82,1%. У женщин 2-й группы ОТ больше по сравнению с женщинами 1-й группы ($p=0,046$) и контрольной группы ($p=0,001$). Избыточная масса тела выявлена у 16% лиц 2-й группы и у 10% — 1-й. Дислипидемия диагностирована у 50% в 1-й группе, у 19% — во 2-й ($p=0,226$). Инсулинорезистентность выявлена: в 1-й группе — 16,7%, во 2-й — 66,7%.

Выводы. После лечения ЗО ЗЧЯ в детстве нарушения роста развиваются чаще, чем после лечения ОЛЛ. После лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ с разной частотой развиваются метаболические нарушения. Этим пациентам требуется постоянное наблюдение эндокринолога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Нарушения роста, метаболические расстройства, детство, злокачественные опухоли задней черепной ямки, острый лимфобластный лейкоз, лечение.



doi: 10.14341/probl201662563-64

EVALUATION OF POTENTIAL PREDICTORS OF HYPOPIUITARISM AFTER PITUITARY ADENOMA SURGERY

M.A. Sampedro-Nuñez^{1,2}, R. Martín-García², G. Martín-Ávila², R.G. Centeno³, C.B. Carrerra⁴, C. Álvarez-Escolá⁵, A. Vicente⁶, I. Huguet-Moreno¹, A.M. Ramos-Leví¹, M. Marazuela¹

¹Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

²Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

⁶Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain

Introduction. Pituitary adenomas are the most frequent intracranial tumors. Surgical excision is the primary approach for these tumors, except for prolactinomas, and secondary hypopituitarism is its main complication.

Aim — to assess the prevalence of postoperative hypopituitarism and analyze the risk factors involved in its development.

Material and methods. Ambispective multicenter observational study. Data were collected from The Molecular Registry of Pituitary Adenomas (REMAN). Univariate and multivariate analysis were performed in 128 patients with histologically confirmed adenomas who underwent transsphenoidal surgery between 2009 and 2015 in hospitals from Madrid, with more than one-month follow-up.

Results. Postoperative hypopituitarism was found in 73.9% of cases (28.4% of new onset). Combined pituitary deficiency was the most frequently observed (46.3%), and hypoadrenalism the most frequent single postsurgical deficit (63.7%). Factors significantly associated with postoperative hypopituitarism in the univariate analysis were: previous hypopituitarism, larger tumor diameter, transsphenoidal endoscopic approach and presence of other postoperative complications ($p<0.05$). Inde-

pendent predictors in the multivariate model were: tumor diameter and presurgical hypopituitarism for both single and multiple postsurgical deficits ($p<0.05$).

Conclusion. Tumor size and previous hypopituitarism were independent predictors of postoperative hypopituitarism. Endoscopic transsphenoidal surgery was associated to a higher rate of hypopituitarism, and can be reconsidered as a modifiable factor in future studies.

KEYWORDS

Hypopituitarism, transsphenoidal surgery, pituitary adenomas.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ГИПОПИТУИТАРИЗМА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

M.A. Sampedro-Nuñez^{1,2}, R. Martín-García², G. Martín-Ávila², R.G. Centeno³, C.B. Carrerra⁴, C. Álvarez-Escolá⁵, A. Vicente⁶, I. Huguet-Moreno¹, A.M. Ramos-Leví¹, M. Marazuela¹

¹Hospital Universitario La Princesa, Мадрид, Испания

²Universidad Autónoma de Madrid, Мадрид, Испания

³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Мадрид, Испания

⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Мадрид, Испания

⁵Hospital Universitario La Paz, Мадрид, Испания

⁶Hospital Virgen de la Salud, Толедо, Испания

Введение. Аденомы гипофиза являются наиболее частыми внутричерепными опухолями. Хирургическое лечение является основным подходом в лечении данных опухолей, за исключением пролактином, а вторичный гипопитуитаризм является основным осложнением.

Цель исследования — оценка распространенности послеоперационного гипопитуитаризма и анализ факторов риска, связанных с его развитием.

Материал и методы. Многоцентровое наблюдательное исследование данных Молекулярного Реестра Аденом Гипофиза (REMAN). Однофакторный и многофакторный анализ проведен у 128 пациентов с гистологически подтвержденными аденомами, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию в период с 2009 по 2015 г. в больницах Мадрида. Период послеоперационного наблюдения составил не менее 1 мес.

Результаты. Послеоперационный гипопитуитаризм выявлен у 73,9% пациентов (28,4% из выявленных впервые). Наиболее часто развивался дефицит нескольких гормонов гипофиза (46,3%), а гипокортицизм являлся наиболее частым послеоперационным осложнением (63,7%). В ходе однофакторного анализа были выявлены следующие предикторы, связанные с послеоперационным гипопитуитаризмом: большой диаметр опухоли, трансфеноидальное лечение, дооперационный гипопитуитаризм и наличие других послеоперационных осложнений ($p<0,05$). Независимыми предикторами гипопитуитаризма при многофакторном анализе были: диаметр опухоли и дооперационный гипопитуитаризм в случае дефицита одного гормона гипофиза или нескольких ($p<0,05$).

Выводы. Размер опухоли и дооперационный гипопитуитаризм являются независимыми факторами риска по-

слеоперационного гипопитуитаризма. Трансфеноидальное лечение было связано с более частым развитием послеоперационного гипопитуитаризма и может быть рассмотрено в качестве модифицируемого фактора в будущих исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гипопитуитаризм, трансфеноидальная аденомэктомия, аденома гипофиза.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662564-65

PATIENTS WITH PITUITARY MACROADENOMAS: WHAT DO THEY COMPLAIN ABOUT AND WHOM DO THEY VISIT FIRST?

Yu.G. Krivosheeva, I.A. Il'ovayskaya, A.V. Dreval, G.A. Stashuk

Moscows Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

Aim — to evaluate the primary complaints of patients with pituitary macroadenomas and «first-referred» specialists for them.

Material and methods. 351 with pituitary macroadenomas (at least one size >10 mm) were examined: 144 non-functional adenomas (NFA), 65 macroprolactinomas, 142 somatotropinomas. A pituitary adenoma was considered as giant if at least one of the sizes was >40 mm. MRI with an impact study of the pituitary was performed on high field instrument Intera Achieva (PHILIPS company) 3.0 TL, with intravenous extracellular gadolinium contrast agents. Statistical analysis of the results was carried out using the IBM statistical program SPSS Statistics 20 for Windows 7.0 with variation statistics methods for nonparametric data. The data are expressed as Me (25%, 75%).

Results. The patients' age ranged from 20 to 80 years and were: NFA 60 (51; 66) y.o., prolactinomas 44 (35; 59) y.o. and somatotropinomas 57 (47; 66) y.o. ($p<0.001$). Pituitary tumour volumes were: NFA 5.526 (2.460; 11.774) mm³, prolactinomas 5.275 [1.408; 10.566] mm³ and somatotropinomas 2.814 (1.226; 4.708) mm³ ($p<0.001$). First patients' complaints were: NFA — headache (61.7%) and visual disorders (34.8%), prolactinomas — headache (36.8%) and menstrual disorders (27.3%), somatotropinomas — appearance change (31.1%) and headache (32.8%). There was no correlation found between headache and tumour volume however significant correlation was revealed between visual disorders and tumour volume as well as vertical and sagittal sizes of the tumour. The most often «first referred» specialists were: NFA — neurologist (43%) and ophthalmologist (20%), prolactinomas — gynecologist (36.4% of patients of reproductive age) and neurologist (31%); somatotropinomas — endocrinologist (28%) and therapist (25%). Among macroadenomas 32 giant tumors were found: 18 NFA (12.5% of all NFA group), 8 (12.3%) prolactinomas, 6 (4.2%) somatotropinomas. The median age of patients with giant macroadenomas were: NFA 54 (38; 68) y.o., prolactinomas 29 (25; 43) y.o. and somatotropinomas 34 (24; 46) y.o. Tumour volumes of giant adenomas were: NFA 28.190 (21.143; 44.896) mm³; prolactinomas 38.592 (15.994; 78.606) mm³; and somatotropinomas 51.209 (36.703; 102.207) mm³ ($p<0.001$). Main complaints for patient with giant pituitary tumours were visual impairment (60%, 18 patients — 11 patients with NFA, 4 prolactinomas and

3 somatotropinomas) and headache (44%, 14 patients — 8 with NFA, 5 — prolactinomas and 1 — with somatotropinoma). The most often «first referred» specialists were ophthalmologist (50%, 16 patients — 9 with NFA, 4 — prolactinomas and 3 — somatotropinomas) and neurologist (34.4%, 11 cases — 8 patients with NFA, 2 with prolactinomas and 1 — with somatotropinoma).

Conclusions. Headache and visual impairment were the most often complaints in our cohort of macroadenoma patients, however there were some discrepancies between groups of tumours with different hormonal activity. Neurologist and ophthalmologist should be aware of patients with pituitary macroadenomas, headache and visual disorders should be strong indications for pituitary MRI especially in patients younger than 50.

KEYWORDS

Pituitary macroadenomas, headache, visual impairment.

ПАЦИЕНТЫ С МАКРОАДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА: НА ЧТО ЖЕ ОНИ ЖАЛУЮТСЯ И КОГО ПОСЕЩАЮТ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ?

Ю.Г. Кривошеева, И.А. Иловайская, А.В. Древаль, Г.А. Сташук

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования — оценить основные жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза, а также первичных специалистов, к которым они обращались.

Материал и методы. Проанализированы данные 351 пациента с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности (хотя бы один размер >10 мм): гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНОГ, $n=144$), пролактиномы ($n=65$), соматотропиномы ($n=142$). Гигантскими аденомами гипофиза считались опухоли (хотя бы один из размеров >40 мм). МРТ головного мозга с прицельным исследованием гипофиза выполнялось на высокопольном аппарате Intera Achieva (фирмы «PHILIPS») со сверхсильной напряженностью магнитного поля 3,0 Тл, с внутривенным введением внеклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы IBM. SPSS Statistics 20 для Windows 7,0 с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Данные выражены в виде Me (25%, 75%).

Результаты. Возраст пациентов варьировал от 20 до 80 лет, медиана возраста составила: ГНОГ 60 лет (51 год; 66 лет), пролактином 44 года (35; 59 лет) и соматотропином 57 (47; 66) лет ($p<0,001$). Объемы опухолей гипофиза составили: ГНОГ 5,526 (2,460; 11,774 мм³, пролактиномы 5,275 (1,408; 10,566) мм³ и соматотропиномы 2,814 (1,226; 4,708) мм³ ($p<0,001$). Самыми частыми жалобами среди пациентов были: в группе ГНОГ — головная боль (61,7%) и зрительные нарушения (34,8%), в группе пролактином — головная боль (36,8%) и нарушения менструального цикла (27,3%), в группе соматотропином — головная боль (32,8%) и изменения внешности (31,1%). Между головной болью и объемом опухоли корреляции не обнаружено, однако значимая корреляция была выявлена между зрительными нарушениями и объемом опухоли, а также вертикальным и сагиттальными размерами. Наиболее часто па-

пациенты обращались: в группе ГНОГ к неврологу (43%) и офтальмологу (20%), в группе пролактином — к гинекологу (36,4% пациентов репродуктивного возраста) и неврологу (31%); в группе соматотропином — к эндокринологу (28%) и терапевту (25%). В нашей когорте пациенты с гигантскими аденомами гипофиза составляли 32 (9,1%) из 351 случая от общей популяции пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности: ГНОГ 18 (12,5%) из 144, пролактиномы 8 (12,3%) из 65, соматотропиномы 6 (4,2%) из 142. Средний возраст пациентов с гигантскими аденомами гипофиза составил: ГНОГ 54 года (38; 68 лет), пролактиномы 29 лет (25 лет; 43 года) и соматотропиномы 34 года (24 года; 46 лет). Объемы гигантских аденом составили: ГНОГ 28 190 (21 143; 44 896) мм³; пролактином 38 592 (15 994; 78 606) мм³ и соматотропином 51 209 (36 703; 102 207) мм³ ($p < 0,001$). Самыми частыми жалобами среди пациентов с гигантскими аденомами гипофиза были: нарушения зрения в 60% случаев ($n=18$: ГНОГ — 11 пациентов, пролактиномы — 4 и соматотропиномы — 3); головная боль в 44% случаев ($n=14$: ГНОГ — 8 пациентов, пролактиномы — 5 и соматотропиномы — 1). Наиболее часто с гигантскими опухолями гипофиза больные обращались: к офтальмологу — 50% пациентов ($n=16$: ГНОГ — 9, пролактиномы — 4 и соматотропиномы — 3), к неврологу — 34,4% ($n=11$: ГНОГ — 8 пациентов, пролактиномы — 2 и соматотропиномы — 1).

Выводы. Головная боль и нарушения зрения были наиболее частыми жалобами в нашей когорте пациентов с макроаденомами гипофиза, однако были некоторые расхождения между группами опухолей с различной гормональной активностью. Невролог и офтальмолог должны быть осведомлены о пациентах с макроаденомами гипофиза в первую очередь, а жалобы на головную боль и зрительные нарушения должны быть абсолютными показаниями для проведения МРТ гипоталамо-гипофизарной области, с прицельным исследованием области гипофиза, особенно у пациентов моложе 50 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Макроаденома гипофиза, головная боль, нарушение зрения.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662565-66

IMMUNOCHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF BLOOD VESSELS IN NON-VISUALIZED AND VISUALIZED ON MRI PITUITARY ADENOMA IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE

P.M. Khandaeva, I.A. Voronkova, Z.E. Belaya,
L.Yu. Rozhinskaya, A.V. Vorontsov, A.Yu. Grigoriev,
G.A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Background. Regardless of improvements in MRI, up to 20% of ACTH-secreting pituitary tumors are only identified at surgical exploration.

Aim — to estimate whether there is any difference in blood vessels and the subsequent ability to uptake contrast agent in visualized microadenoma as compared to non-visualized on MRI ACTH-secreting pituitary tumors.

Material and methods. Retrospective evaluation of ACTH-positive pituitary tumors from patients with Cushing's disease ($n=39$) with either non-visualized pituitary tumor on MRI ($n=17$) or pituitary tumor less than 25 mm ($n=22$). MRI was performed using Siemens Magnetom Harmony 1.0T with gadolinium. Selected tumors were stained with anti-CD34 antibody (clone QBEnd/10, RTU, «Leica») and anti-D2-40 antibody (clone D2-40, RTU, «Dako»). We evaluated the microvessels density and measured the diameter of larger and smaller vessel.

Results. The microvessels density were not different in subject with visualized — 123 (77; 136) and non-visualized — 112 (110,0; 126,5) pituitary adenomas as well as number of slit-shaped vessels — 32 (5; 50) in visualized vs 25 (5; 50) in non-visualized pituitary adenoma. The diameter of these vessels also did not differ: the diameter of the largest vessels in patients without visualization 53 μ m (32,5; 63,5) vs 33 μ m (30,0; 51,5), the average diameter of the blood vessels 15 μ m (14,5—26,0) against 13 μ m (12; 14).

Conclusions. The diameter and microvessels density in ACTH-producing pituitary adenoma does not affect the visualization of adenoma on MRI in patients with Cushing's disease.

KEYWORDS

ACTH-secreting pituitary adenoma; endogenous hypercortisolism, Cushing's disease, angiogenesis, pituitary adenoma.

СВЯЗЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

П.М. Хандаева, И.А. Воронкова, Ж.Е. Белая,
Л.Я. Рожинская, А.В. Воронцов, А.Ю. Григорьев,
Г.А. Мельниченко

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Независимо от разрешающей способности магнитно-резонансной томографии (МРТ) и применения контрастирования до 20% АКТГ-секретирующих аденом гипофиза выявляются только в ходе хирургического вмешательства.

Цель исследования — оценить связь количества, формы и диаметра кровеносных сосудов в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза с возможностью их визуализации при проведении МРТ.

Материал и методы. Проведена ретроспективная оценка образцов ткани АКТГ-секретирующих аденом гипофиза у 39 пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, из них у 17 пациентов аденома не была обнаружена при проведении МРТ, а у 22 — аденома менее 25 мм. МРТ исследование проводилось на аппарате Siemens Magnetom Harmony 1.0T с использованием гадолиния в качестве контрастного препарата. С образцами отобранных опухолей проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к антигенам CD34 и D2-40, рассчитана плотность микрососудов и измерен диаметр наибольшего и наименьшего сосуда.

Результаты. Плотность кровеносной сети в аденомах, выявленных и не выявленных при проведении МРТ, —

123 (77; 136) и 112 (110,0; 126,5) сосудов на единицу площади соответственно), а также количество щелевидных сосудов в них — 32 (5; 50) и 25 (5; 50) сосудов на единицу площади, соответственно) статистически значимо не различалось ($p>0,05$). Не выявлено статистически достоверных отличий и в диаметре этих сосудов: диаметр наибольшего сосуда в не выявленных при проведении МРТ аденомах — 53 мкм (32,5; 63,5), в выявленных — 33 мкм (30,0; 51,5), средний диаметр кровеносных сосудов — 15 (14,5; 26,0) и 13 мкм (12; 14) соответственно.

Выводы. Диаметр и количество кровеносных сосудов в аденомах у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга не влияют на возможность обнаружения опухоли при проведении МРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

АКТГ-зависимый гиперкортицизм, кортикотропина, эндогенный гиперкортицизм, болезнь Иценко—Кушинга; ангиогенез, аденома гипофиза.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662566-67

SERUM CORTISOL IN THE EARLY POST OPERATIVE PERIOD AFTER TRANSPHENOIDAL SURGERY TO PREDICT ADRENAL INSUFFICIENCY

I. Gonzalez Molero, L. Gonzalez, J. Garcia Arnes, S. Maraver, G. Oliveira, M.A. Arraez, F. Tinahones

Malaga Regional Hospital, Malaga, Spain

Background. Adrenal insufficiency is a common complication of transphenoidal surgery (TSS) for pituitary adenoma. It is very important to identify patients requiring glucocorticoid replacement, minimising risks of adrenal insufficiency.

Aim — to assess the performance of early (3 day) post-TSS 08:00 a.m. cortisol measurement to detect and exclude secondary adrenal insufficiency.

Material and methods. We selected patients undergoing TSS in our hospital during 12 months and performed a 3 day postoperative 08:00 a.m. cortisol measurement and cortisol±Synachten 6 months post-surgery. All patients received perioperative glucocorticoid replacement (first and second days postsurgery) unless basal cortisol was >10 microg/dl and cortisol after Synachten >23 microg/dl previous to surgery. We excluded patients with previous diagnosed and treated adrenal insufficiency. In patients with 3 day cortisol lower than 10 microg/dl we maintained glucocorticoid treatment until reevaluation with cortisol/Synachten 6 months post-surgery. In patients with 3 day cortisol higher than 10 microg/dl glucocorticoids were discontinued.

Results. Data were reviewed from 20 patients (9 males, mean age 52,8 years), 18 with macroadenomas, 8 patients with cushing disease. Patients with adenomas no cushing: all patients with 3 day cortisol >15 microg/dl had normal cortisol/Synachten 6 months post-surgery. 2 patients with 3 day cortisol between 10 and 15 microg/dl had adrenal insufficiency 6 months postsurgery. 1 patient with 3 day cortisol <10 microg/dl maintained adrenal insufficiency 6 months postsurgery. Cushing disease: all patients with 3 day cortisol >10 microg/dl had not adrenal insufficiency 6 months postsurgery, all except one with recurrence. All patients with 3 day cortisol <10 microg/dl had not recurrences, all except one with adrenal insufficiency.

Conclusion. A 3 day post-TSS cortisol >15 microg/dl is a safe cut off to discharge adrenal insufficiency. In cushing disease, a level <10 microg/dl predict a low likelihood of recurrences.

KEYWORDS

Pituitary, cortisol, surgery.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ТРАНССФЕНОИДАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

I. Gonzalez Molero, L. Gonzalez, J. Garcia Arnes, S. Maraver, G. Oliveira, M.A. Arraez, F. Tinahones

Malaga Regional Hospital, Malaga, Spain

Надпочечниковая недостаточность является частым осложнением после трансфеноидального хирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза. Необходимо идентифицировать пациентов, нуждающихся в заместительной терапии глюкокортикоидами, для предупреждения развития у них надпочечниковой недостаточности.

Цель исследования — установление вторичной надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде (3-и сутки) было проведено определение утренняя кортизола (8 ч утра).

Материал и методы. Нами были отобраны пациенты, перенесшие трансфеноидальное хирургическое вмешательство в нашей клинике в течение последних 12 мес; было произведено измерение утреннего кортизола в сыворотке в 8 ч на 3-и сутки послеоперационного периода, а также проба с синактеном в течение 6 мес после хирургического вмешательства. Все пациенты получали заместительную терапию глюкокортикоидами в периоперационном периоде (1-е и 2-е сутки после операции) до тех пор, пока уровень базального кортизола не стал больше 10 мкг/дл и уровень кортизола после пробы с синактеном не достиг уровня больше 23 мкг/дл. Из исследования были исключены пациенты с диагностированной до этого надпочечниковой недостаточностью и получавшие терапию по этому поводу. У пациентов с уровнем кортизола меньше 10 мкг/дл на 3-и сутки послеоперационного периода продолжалась заместительная терапия глюкокортикоидами вплоть до повторного определения кортизола в ходе пробы с синактеном спустя 6 мес после операции. У пациентов с уровнем кортизола более 10 мкг/дл заместительная терапия глюкокортикоидами была прекращена.

Результаты. Данные были получены от 20 пациентов (9 мужчин, средний возраст 52,8 года), 18 — с макроаденомами, 8 — с болезнью Кушинга. Пациенты с аденомами и без болезни Кушинга: у всех пациентов с уровнем кортизола на 3-и сутки послеоперационного периода больше 15 мкг/дл отмечался нормальный уровень кортизола во время пробы с синактеном спустя 6 мес. У 2 пациентов с уровнем кортизола на 3-и сутки послеоперационного периода от 10 до 15 мкг/дл отмечалось наличие надпочечниковой недостаточности спустя 6 мес после операции. У всех пациентов с болезнью Кушинга с уровнем кортизола на 3-и сутки послеоперационного периода более

10 мкг/дл не отмечалось надпочечниковой недостаточности спустя 6 мес после операции. У всех пациентов с уровнем кортизола на 3-и сутки послеоперационного периода менее 10 мкг/дл не отмечалось рецидивов, за исключением одного с развившейся надпочечниковой недостаточностью.

Выводы. Уровень кортизола более 15 мкг/дл на 3-и сутки послеоперационного периода является безопасной отрезной точкой для исключения надпочечниковой недостаточности. У пациентов с болезнью Кушинга уровень кортизола менее 10 мкг/дл является показателем низкой вероятности рецидива.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гипофиз, кортизол, хирургия.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662567-68

CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH CUSHING DISEASE: A GLANCE AT THE INCRETIN SYSTEM

L.V. Matchekhina¹, E.A. Shestakova¹, Zh.E. Belaya¹, M.V. Shestakova^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Introduction. The relevance of carbohydrate metabolism studying in patients with Cushing disease can be explained by frequent occurrence of glucose metabolism disturbances on the one hand, and difficulties in glucose-lowering therapy in these patients on the other. The effectiveness of hyperglycaemia treatment may be reduced due to difficulties in remission/cure of the underlying disease, as well as to the use of specific drug-therapy, leading to the hyperglycaemia. There is a growing interest in research aimed at studying the role of incretin system in the pathogenesis of secondary hyperglycemia associated with neuroendocrine diseases recently.

Material and methods. A total of 20 patients with Cushing disease were included, (19 female and 1 male), the mean age was 37.5 years (18–69). All of the patients were diagnosed with Cushing disease for the first time (using urinary free cortisol levels and MRI-data); none of them had a history of previous drug therapy, radiotherapy or pituitary surgery. The mean HbA1c level was 5.8% (5.3–6.2). All patients underwent OGTT, during which glucose, glucagon, GLP1, GLP2, GIP, ghrelin were measured at 0, 30 and 120 min respectively. The control group included 21 patients without previous history of carbohydrate metabolism disturbances. After OGTT 57% were presented without any carbohydrate metabolism disturbances, 28.57% presented with prediabetes and 14.43% were diagnosed with diabetes.

Results. After glucose levels analyzing 40% of patients were diagnosed with early carbohydrate metabolism disturbances, 15% were diagnosed with diabetes. After glucose intake a slight increase in glucagon levels with a peak by 30' ($p=0.001$) compared to gradually decreasing levels in controls was observed. The levels of GIP during OGTT were not significantly different compared to control group. GLP-1 and GLP-2 levels were significantly higher compared to controls ($p=0.017$ and $p<0.001$

respectively) with peak levels at 30'. Ghrelin levels were also significantly higher compared to controls ($p=0.013$)

Conclusion. Incretins levels can be possible markers of specific carbohydrate metabolism disturbances in patients with Cushing disease and presumably will help to differentiate steroid diabetes from T2DM. Further investigations needed to prove these speculations.

KEYWORDS

Incretins, carbohydrate metabolism, Cushing disease, secondary hyperglycaemia.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА: ВЗГЛЯД НА ИНКРЕТИНОВУЮ СИСТЕМУ

Л.В. Мачехина¹, Е.А. Шестакова¹, Ж.Е. Белая¹, М.В. Шестакова^{1,2}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Введение. Актуальность изучения углеводного обмена у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко—Кушинга объясняется частым возникновением нарушений метаболизма глюкозы, с одной стороны, и сложностями в подборе сахароснижающей терапии у данных категорий пациентов, с другой. Эффективность лечения гипергликемии у таких больных может быть снижена ввиду сложности достижения ремиссии/излечения основного заболевания, а также вследствие применения специфической терапии, способствующей развитию гипергликемии. В последнее время растет интерес к исследованиям, направленным на изучение роли инкретиновой системы в патогенезе вторичных гипергликемий, ассоциированных с нейроэндокринными заболеваниями.

Материал и методы. В исследование был включен 21 пациент (19 женщин и 1 мужчина), средний возраст составил 37,5 года (18–69 лет) с болезнью Иценко—Кушинга. Всем пациентам был поставлен диагноз болезни Иценко—Кушинга на основании уровня свободного кортизола в суточной моче и данных МРТ; никто из пациентов в анамнезе не получал медикаментозной терапии, не подвергался радиотерапии или нейрохирургическому вмешательству. Средний уровень гликированного гемоглобина составил 5,8% (5,3–6,2%). Всем пациентам был проведен ОГТТ, во время которого на 0, 30 и 120 мин происходило измерение уровня глюкозы, глюкагона, грелина, ГИП, ГПП-1, ГПП-2. В контрольную группу вошел 21 доброволец без каких-либо нарушений углеводного обмена в анамнезе. После проведения ОГТТ у 57% не было обнаружено никаких нарушений углеводного обмена, у 28,57% были диагностированы ранние нарушения углеводного обмена и у 14,43% был диагностирован сахарный диабет.

Результаты. После анализа уровня глюкозы в группе пациентов с болезнью Иценко—Кушинга у 40% исследуемых были диагностированы ранние нарушения углеводного обмена, у 15% был диагностирован сахарный диабет. После нагрузки глюкозой отмечался небольшой подъем уровня глюкагона с пиком секреции на 30-й минуте ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой, продемонстрировавшей постепенное снижение уровня глюка-

гона. Уровень ГИП во время ОГТТ существенно не отличался от контрольной группы. Уровень ГПП-1 и ГПП-2 был значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,017$ и $p<0,001$ соответственно) с пиками на 30-й минуте. Уровень грелина также был значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,013$).

Выводы. Уровень инкретинов может выступать в качестве возможного маркера специфических нарушений углеводного обмена у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга и предположительно может помочь в дифференциальной диагностике стероидного диабета и сахарного диабета 2-го типа. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данных предположений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Incretins, carbohydrate metabolism, Cushing disease, secondary hyperglycaemia.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662568-69

DEVELOPING MODELS TO PREDICT PERSISTENT DISEASE AFTER PITUITARY ADENOMA SURGERY

A.M. Ramos-Leví¹, M. Marazuela¹, G.M. Ávila², R.M. García², C.B. Carrerra³, R.G. Centeno⁴, C. Álvarez-Escolá⁵, P. de Miguel⁶, M.C. Gutiérrez⁷, M.A. Sampedro Nuñez¹

¹Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

²Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

³Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain

⁴Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

⁶Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain

⁷Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, Spain

Introduction. Pituitary adenomas are the most frequent intracranial tumors of the central nervous system. Except for prolactinomas, surgery is the treatment of choice.

Aim — to assess the percentage of patients with persistent disease after surgery and to identify independent predictors of persistent disease.

Material and methods. Ambispective multicenter observational study. Data were collected from The Molecular Registry of Pituitary Adenomas (REMAN). Univariate and multivariate analysis were performed in 128 patients with histologically confirmed adenomas who underwent transsphenoidal surgery between 2009 and 2015 in hospitals from Madrid, with at least one month of follow-up.

Results. During follow-up, persistent disease was observed in 50.8% of patients (radiological 30.7%, biochemical 2.4%, both 14.2%), especially in nonfunctioning tumors. Factors significantly associated with persistent disease in the univariate analysis were age, male gender, previous hypopituitarism, large tumor diameter and microscopic transsphenoidal surgery ($p<0.05$). Independent predictors of persistent disease in multivariate analysis were: patients over 76 years old, a greater tumor diameter, multiple hypopituitarism and microscopic transsphenoidal surgery ($p<0.05$).

Conclusion. Age, tumor size, previous hypopituitarism and the type of surgical technique were independent predictors of persistent disease. These factors could be useful for clinicians in the follow-up of patients to better establish monitoring and treatment algorithms.

KEYWORDS

Pituitary adenomas, the molecular Registry of Pituitary Adenomas, REMAN, microscopic transsphenoidal surgery.

РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРЕДСКАЗАНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

A.M. Ramos-Leví¹, M. Marazuela¹, G.M. Ávila², R.M. García², C.B. Carrerra³, R.G. Centeno⁴, C. Álvarez-Escolá⁵, P. de Miguel⁶, M.C. Gutiérrez⁷, M.A. Sampedro Nuñez¹

¹Hospital Universitario La Princesa, Мадрид, Испания

²Universidad Autónoma de Madrid, Мадрид, Испания

³Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Алькоала-де-Энарес, Испания

⁴Hospital Universitario Gregorio Marañón, Мадрид, Испания

⁵Hospital Universitario La Paz, Мадрид, Испания

⁶Hospital Universitario Clínico San Carlos, Мадрид, Испания

⁷Hospital Universitario 12 de octubre, Мадрид, Испания

Введение. Аденомы гипофиза — самая частая внутричерепная опухоль центральной нервной системы. Хирургическое лечение — метод выбора для всех видов аденом, за исключением пролактином.

Цель исследования — определить долю пациентов с персистирующим заболеванием после хирургического лечения и определить независимые факторы, предсказывающие персистирование.

Материал и методы. Амбиспективное многоцентровое наблюдательное исследование. Данные были собраны из The Molecular Registry of Pituitary Adenomas (REMAN). Был проведен однофакторный и многофакторный анализ 128 пациентов с гистологически подтвержденными аденомами после трансфеноидальной аденомэктомии в период 2009—2015 гг. в госпитале Мадрида, а также у которых был хотя бы один визит в госпиталь после операции.

Результаты. В период наблюдения персистирующее заболевание было выявлено у 50,8% пациентов (лучевая диагностика — у 30,7%, биохимически — у 2,4%, оба критерия — у 14,2%), больше всего случаев при гормонально неактивных аденомах. Факторами, ассоциированными с персистированием при однофакторном анализе, были возраст, мужской пол, предшествующий гипогонадизм, большой размер опухоли и трансфеноидальная микро-скопическая операция ($p<0,05$). При многофакторном анализе независимыми предикторами оказались: пациенты старше 76 лет, больший диаметр опухоли, пангипопитуитаризм и микро-скопическая трансфеноидальная операция ($p<0,05$).

Выводы. Возраст, размер опухоли, предшествующий гипогонадизм и техника хирургического вмешательства были независимыми предикторами для персистирования заболевания. Эти факторы могут быть полезны для клиницистов при наблюдении пациентов и усовершенствования алгоритмов наблюдения и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аденомы гипофиза, The Molecular Registry of Pituitary Adenomas, REMAN, микроскопическая трансфеноидальная аденомэктомия.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662569

THE CORELLATION BETWEEN SOMATOSTATIN RECEPTORS EXPRESSION AND OCTREOTIDE TREATMENT IN NON-FUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS

N.B. Zawada

Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Introduction. Neurosurgery, which is the treatment of choice of non-functioning pituitary adenomas (NFPA), is often incurative. It usually leaves tumour residue that can regrow in the future. There is no established management for the post-operative period of NFPA, however, some data suggest that somatostatin analogues (SSA) can be effective, especially regarding somatostatin receptors (SSTR) presence in NFPA. SSTR scintigraphy and immunohistochemistry are used to assess SSTR expression in NFPA.

Aim — to analyse the outcome of SSA treatment in NFPA and to correlate it with the results of SSTR scintigraphy and immunohistochemistry.

Material and methods. Twenty six NFPA patients after incomplete neurosurgery with positive results of scintigraphy and immunohistochemistry were included in the study. All patients were treated with octreotide LAR 20mg intramuscular every 4 weeks. The tumour size was evaluated in control magnetic resonance imaging after 2 years of SSA therapy.

Results. Tumour size remained stable in the majority of NFPA. Adenoma size reduction was observed in 2 patients with strong expression of SSTR2 in both scintigraphy and immunohistochemistry. Increase of tumour size was noticed in 4 patients whose tumours were characterised not only by the presence of SSTR2 and SSTR5 but also by strong expression of SSTR1 in immunohistochemistry.

Conclusions. Only strong expression of SSTR2 can predict patients response to SSA treatment in NFPA. However, strong expression of SSTR1 observed in some of NFPA gives hope that introduction of new broad spectrum SSA like pasireotide would be more effective, especially in tumour shrinkage.

KEYWORDS

Somatostatin receptors, octreotide treatment, non-functioning pituitary adenomas.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ СОМАТОСТАТИНА И ЛЕЧЕНИЯ ОКРЕОТИДОМ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

N.B. Zawada

Медицинский университет г. Лодзь, Лодзь, Польша

Введение. Нейрохирургия является терапией выбора при гормонально-неактивных аденомах (ГНА) гипофиза, но она часто оказывается неэффективной. Это, как правило, связано с тем, что в ходе операции остается часть опухолевой ткани, которая может вырасти в будущем. В настоящее время нет четких рекомендаций по послеоперационному лечению ГНА, однако есть данные, указывающие на эффективность аналогов соматостатина, особенно при присутствии рецепторов соматостатина в ГНА. Сцинтиграфия рецепторов соматостатина и иммуногистохимия используются для оценки экспрессии данных рецепторов в ГНА.

Цель исследования — проанализировать результаты лечения аналогами соматостатина ГНА и соотнести их с результатами сцинтиграфии рецепторов соматостатина и иммуногистохимией.

Материал и методы. Двадцать шесть пациентов с ГНА после неполной нейрохирургии с положительными результатами сцинтиграфии и иммуногистохимии были включены в исследование. Все пациенты получали октреотид LAR 20 мг внутримышечно каждые 4 нед. Размер опухоли оценивали по контрольной магнитно-резонансной томографии после 2 лет терапии аналогами соматостатина.

Результаты. Размер опухоли оставался стабильным в большинстве случаев. Уменьшение размера аденомы наблюдалось у 2 пациентов с выраженной экспрессией рецепторов соматостатина 2-го типа по данным сцинтиграфии и иммуногистохимии. Увеличение размера опухоли было отмечено у 4 пациентов, у которых наблюдалась экспрессия не только рецепторов соматостатина 2-го и 5-го типа, но и рецепторов соматостатина 1-го типа по данным иммуногистохимии.

Выводы. Только выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2-го типа может гарантировать ответ на лечение аналогами соматостатина при ГНА. Тем не менее выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 1-го типа, которая наблюдается в некоторых ГНА, дает надежду на то, что применение нового аналога соматостатина широкого спектра, такого как пасеритид будет способствовать более эффективному уменьшению размера опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Рецепторы соматостатина, терапия октреотидом, гормонально-неактивные аденомы гипофизом.

Session 10: Calcium-Phosphorous Metabolism & Adrenal

Секция 10: Метаболизм кальция и фосфора, патология надпочечников

doi: 10.14341/probl201662570-71

BONE MICROARCHITECTURE INVOLVEMENT AND INTERVERTEBRAL DISC ALTERATIONS IN PATIENTS WITH β -THALASSEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY

A. de Sire, G. Iolascon

Second University of Naples, Napoli, Italy

Background. Bone involvement in patients with β -thalassemia is well known, but only few studies have analyzed bone microarchitecture and the prevalence of intervertebral disc calcifications (IDCs) in these patients.

Aim — to evaluate the bone involvement in a group of patients with β -thalassemia in terms of geometry and bone quality; moreover, we evaluated prevalence and site of IDCs in these patients.

Material and methods. Our retrospective case-control study was conducted in a population of adults with β -thalassemia, aged between 18 and 50 years. The patients were divided, according with the International Society for Clinical Densitometry, into 2 groups: subjects with $Z_s \leq -2.0$, below the expected range for age, and subjects with $Z_s > -2.0$, within the expected range for age. Assessment of proximal femur geometry was performed using the Hip Structural Analysis (HSA), that provides the following parameters: Hip Axis Length (HAL), Femoral Strength Index (FSI), Cross-Sectional Moment of Inertia (CSMI) Cross-Sectional Area (CSA), Section Modulus (Z), and buckling ratio (BR). Assessment of bone quality was performed using the Trabecular Bone Score (TBS), stratifying subjects into 3 groups: with abnormal ($TBS \leq 1.200$), partially altered ($TBS > 1.200$ and < 1.350), and normal ($TBS \geq 1.350$) trabecular microarchitecture. Finally, we evaluated the prevalence of IDCs highlighted by images of Vertebral Fracture Assessment (VFA).

Results. We evaluated 49 patients with β -thalassemia, mean aged 35.16 ± 9.59 years, divided into two groups: 25 patients with $Z_s \leq -2.0$ and 24 patients with $Z_s > -2.0$. Results demonstrated all statistically significant differences ($p < 0.001$) between the two groups in BMD, Ts and Z_s (in all examined districts), and in number of fragility fractures ($p = 0.0339$). HSA showed that there are significant differences between groups only in FSI ($p = 0.0068$) and CSA ($p = 0.0041$). Furthermore, TBS of patients with $Z_s \leq -2.0$ was significantly lower than individuals $Z_s > -2.0$ ($p = 0.0006$); there was a statistically significant difference between the two groups in categorized TBS ($p = 0.0061$). Finally, we evidenced in 7 (14.29%) patients the presence of at least one IDC.

Conclusions. Our results showed that β -thalassemia is characterized not only by a reduction in BMD, but also by a geometric and qualitative bone microarchitecture involvement. HSA and even more TBS should be included in the assessment of individuals with β -thalassemia, in order to obtain a proper management and prevention of fragility fractures; furthermore, the presence of IDCs might be better investigated in these patients.

KEYWORDS

Thalassemia, bone quality, TBS.

НАРУШЕНИЕ КОСТНОЙ МИКРОАРХИТЕКТониКИ И ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ У БОЛЬНЫХ β -ТАЛАССЕМИЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

A. de Sire, G. Iolascon

Second University of Naples, Неаполь, Италия

Обоснование. Известно, что у больных β -талассемией поражается костная система, но лишь в немногих исследованиях проводился анализ костной микроархитектоники и степени обызвествления межпозвонковых дисков (IDCs) у данной группы больных.

Цель исследования — оценка изменения костной структуры у больных β -талассемией; кроме того, оценивали распространенность и локализацию ОМП у этих пациентов.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное «случай—контроль» исследование больных с β -талассемией, в возрасте от 18 до 50 лет. Пациенты были разделены в соответствии с Международным обществом по клинической денситометрии на две группы: субъекты с $Z_s \leq -2,0$, ниже предполагаемых возрастных значений, а также предметы с $Z_s > -2,0$, в пределах предполагаемых возрастных значений. Для проведения оценки плотности проксимального отдела бедренной кости нами был проведен структурный анализ (HSA), основой которого считают (или для подсчета которого используют) следующие параметры: длина бедренной кости (HAL), индекс сопротивления бедренной кости (FSI), поперечное сечение момента инерции (CSMI), площадь поперечного сечения (CSA), момент сопротивления (Z) и коэффициент продольного изгиба (BR). Оценку качества кости проводили с использованием шкалы оценки губчатой кости (TBS). Все пациенты были разделены на три группы: с нарушенной ($TBS \leq 1,200$), с частичными изменениями ($TBS > 1,200$ и $< 1,350$) и нормальной ($TBS \geq 1,350$) трабекулярной микроархитектурой. Также мы оценивали распространенность IDCs с помощью технологии оценки риска переломов (VFA).

Результаты. В исследование включены 49 пациентов с β -талассемией, средний возраст — $35,16 \pm 9,59$ года. Больные были разделены на две группы: 25 больных с $Z_s \leq -2.0$ и 24 пациентов с $Z_s > -2.0$. В результате получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между двумя группами по показателям BMD, Ts and Z_s (во всех исследованных участках), а также по количеству переломов ($p = 0,0339$). HSA показал, что существуют значительные различия между группами только в показателях FSI ($p = 0,0068$) и CSA ($p = 0,0041$). Кроме того, показатели TBS у больных с $Z_s \leq -2.0$ была значительно ниже, чем у лиц $Z_s > -2.0$ ($p = 0,0006$). Выявлено статистически значимое различие между двумя этими группами, стратифицированными по шкале TBS ($p = 0,0061$). И наконец, у 7 (14,29%) пациентов нами было выявлено наличие, по крайней мере, одного IDC.

Выводы. Результаты нашего исследования показали, что β -талассемия характеризуется не только снижением BMD, но и геометрическими и качественными изменениями костной микроархитектоники. Такие показатели, как HAS и тем более TBS должны быть включены в исследование больных β -талассемией, с целью проведения оптимального лечения и профилактики переломов. Кроме того, у данной категории больных необходимо диагностировать наличие IDCs.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Талассемии, качество костной ткани, TBS.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662571

EVALUATION OF BONE QUALITY, MEASURED BY TRABECULAR BONE SCORE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

I. Huguet, A. Ramos-Leví, M. Sampedro-Núñez, J.L. Muñoz de Nova, E. Escolano, A. Vicuña, M. Zelada, M. Marazuela

Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

Introduction. Evaluation of bone quality represents a clinical challenge. Analysis of bone mineral density (BMD) provides useful, but incomplete, information, and new tools are needed. Trabecular Bone Score (TBS) is emerging as a new surrogate marker of bone texture and microarchitecture and, may, therefore, be useful to potentially evaluate the risk of osteoporosis.

Material and methods. Retrospective study of 18 patients with primary hyperparathyroidism. Clinical, analytical and BMD data were collected from clinical records. TBS was calculated by reevaluating the already existing BMD images. Patients were classified into two different groups according to their treatment: 1) 10 patients who underwent surgery, in whom TBS was evaluated before (B-S) and after surgery (A-S), and 2) 8 patients who received standard medical treatment, in whom TBS was evaluated with a time-lapse of one year.

Results. Basal age, body mass index (BMI), serum calcium, PTH and vitamin 25-OH-D levels, and T-Scores were not significantly different between the two groups. We observed a significant improvement of TBS one year after surgery in the first group (TBS B-S 1.24 ± 0.13 vs TBS A-S 1.29 ± 0.11 ; $p=0.03$). A subtle deterioration on TBS was observed one year after standard treatment in the second group (1.25 ± 0.7 vs 1.22 ± 0.7 ; $p=0.29$). Overall, surgical patients experienced a TBS increase 4.2%, whilst a decrease of 1.6% was observed in the second group ($p=0.026$).

Conclusion. Bone microarchitecture, measured by TBS, improves after surgery in patients with primary hyperparathyroidism. This parameter seems promising in the evaluation of bone status in primary hyperparathyroidism. Larger and longer follow-up studies deem necessary to better evaluate the potential utilities of using TBS in the assessment of bone quality.

KEYWORDS

Bone, primary hyperparathyroidism.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОСТНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛЫ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ КОСТИ (TBS) У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

I. Huguet, A. Ramos-Leví, M. Sampedro-Núñez, J.L. Muñoz de Nova, E. Escolano, A. Vicuña, M. Zelada, M. Marazuela

Hospital de la Princesa, Мадрид, Испания

Введение. Оценка качества костной ткани представляет собой клиническую проблему. Анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) дает полезную, но неполную информацию, и необходимы новые инструменты диагностики. Шкала трабекулярной кости (TBS) представляет собой новый суррогатный маркер костной текстуры и микроархитектоники и, соответственно, может быть полезна для оценки потенциального риска развития остеопороза.

Материал и методы. Было проведено ретроспективное исследование 18 пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Клинические, аналитические и данные МПКТ были собраны из клинических историй пациентов. TBS была рассчитана в результате пересмотра уже существующих изображений МПКТ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от полученного ими лечения: 1-я — 10 пациентов, перенесших операцию, у которых TBS была оценена до (BS) и после операции (AS), 2-я — 8 больных, получавших стандартное лечение, у которых TBS оценивалась ежегодно.

Результаты. Возраст на момент диагностики, индекс массы тела (ИМТ), уровень кальция, паратгормона, 25-OH-D в сыворотке крови и T-критерии существенно не отличались в этих двух группах. Мы наблюдали значительное улучшение TBS через год после операции в 1-й группе (TBS B-S $1,24 \pm 0,13$ против TBS A-S $1,29 \pm 0,11$; $p=0,03$). Небольшое ухудшение TBS наблюдалось через один год стандартного лечения во 2-й группе ($1,25 \pm 0,7$ против $1,22 \pm 0,7$; $p=0,29$). У пациентов после хирургического лечения наблюдалось увеличение TBS на 4,2%, в то время как во 2-й группе наблюдалось снижение на 1,6% ($p=0,026$).

Выводы. Микроархитектура костной ткани, измеренная посредством TBS, улучшается после оперативного лечения у больных с первичным гиперпаратиреозом. Этот параметр представляется перспективным для оценки состояния костной ткани при первичном гиперпаратиреозе. Для лучшей оценки потенциальных возможностей использования TBS для анализа качества костной ткани в последующем необходимы более крупные и длительные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Кость, первичный гиперпаратиреоз.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662571-72

RENAL FUNCTION: GLOMERULAR FILTRATION RATE AND RENAL CONCENTRATION CAPACITY IN MILD PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

S.S. Mirnaya, N.G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Introduction. Patients with primary hyperparathyroidism (pHPT) run an increased risk of death, and in some studies cardiovascular diseases were inversely related to glomerular filtration rate (GFR) and urine osmolality.

Aim — to evaluate the renal filtration function and concentration capacity in patients with mild primary hyperparathyroidism.

Material and methods. The study included 100 patients with pHPT (median age 57 (52; 61), including 33 with mild form (median age 54 (45; 60). Changes in GFR and osmolality index were evaluated in 29 patients after surgery for pHPT. Follow-up period was up to 24 months.

Osmolality index was calculated as urine osmolality to blood osmolality ratio. Renal concentration capacity impairment was diagnosed with osmolality index less than 2. Glomerular filtration rate was calculated by Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) formula. Chronic kidney disease stage was estimated accordingly to current recommendations.

Results. Osmolality index in patients with mild pHPT was low with median 1.65 (1.4; 2.43). We found a high prevalence of renal concentration capacity impairment in patients with mild pHPT, that was 70%. Mean GFR was 90.9 (73.3; 95.6) ml/min/1.73 m². Prevalence of chronic kidney disease stages 3–4 was 6% in patients with mild pHPT. Changes in renal concentration capacity in long-term period after surgery for pHPT were characterized by increase of osmolality index, also in patients with mild form (initially 1.75 (1.4; 2.14), after surgery 2.38 (1.84; 2.54), changing Me was +12.4% in 6–24 months ($p=0.012$). Changes in renal function in long-term period after surgery for pHPT were characterized by decrease of GFR within the limits of chronic kidney disease stages 1–2, also in patients with mild form.

Conclusions. Renal concentration capacity impairment is common in mild pHPT and is restored after surgery for pHPT. The findings of this study add cause for measurement of urine osmolality or osmolality index in all patients with pHPT. Our results confirm the requirement of estimating GFR in pHPT patients not only while active disease, but also in remission after surgery for pHPT.

KEYWORDS

Mild primary hyperparathyroidism; glomerular filtration rate; chronic kidney disease; renal concentration capacity; osmolality index.

ФИЛЬТРАЦИОННАЯ И КОНЦЕНТРАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ МЯГКОЙ ФОРМЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

С.С. Мирная, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Поражение почек является одним из наиболее частых и тяжелых проявлений ПГПТ и повышает риск смерти у этих пациентов. Установлено, что нарушение фильтрационной и концентрационной функции почек встречается и при мягкой форме заболевания, однако распространенность и обратимость этих нарушений изучены недостаточно.

Цель исследования — оценить состояние фильтрационной и концентрационной функции почек у пациентов с мягкой формой ПГПТ.

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов с ПГПТ (возраст 57 (52; 61) лет (ME (Q25; Q75), в том числе 33 пациента с мягкой формой заболевания (возраст 54 года (45; 60). Исследование СКФ и индекса осмольности в динамике после хирургического лече-

ния ПГПТ проведено 29 пациентам. Период наблюдения составил до 24 мес. Индекс осмольности рассчитывали как отношение осмольности утренней мочи к осмольности крови. Снижение индекса осмольности менее 2 расценивалось нами как нарушение концентрационной функции почек. СКФ рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). Стадия хронической болезни почек (ХБП) устанавливалась по уровню СКФ и наличию других признаков повреждения почек, согласно современным рекомендациям.

Результаты. Индекс осмольности у пациентов с мягкой формой ПГПТ был снижен, медиана значения составила 1,65 (1,4; 2,43). Снижение концентрационной функции почек было выявлено у 70% пациентов с мягкой формой ПГПТ. Медиана значения СКФ составила 90,9 (73,3; 95,6) мл/мин/1,73 м². Фильтрационная функция почек была снижена до ХБП 3–4-й стадии у 6% пациентов с мягкой формой ПГПТ. В отдаленном периоде после хирургического лечения ПГПТ индекс осмольности повышался, в том числе у пациентов с мягкой формой (исходно 1,75 (1,4; 2,14), на фоне ремиссии 2,38 (1,84; 2,54), медиана изменений составила +12,4% через 6–24 мес после хирургического лечения ($p=0,012$). Оценка динамики фильтрационной функции почек в отдаленном периоде после достижения ремиссии продемонстрировала прогрессирование снижения СКФ на уровне ХБП 1–2-й стадии, в том числе у пациентов с мягкой формой заболевания.

Выводы. Нами получены данные о широкой распространенности снижения концентрационной функции почек у пациентов с мягкой формой ПГПТ и о ее восстановлении после проведения хирургического лечения ПГПТ. Это обуславливает необходимость введения определения осмольности утренней мочи или индекса осмольности в алгоритм обследования всех пациентов с ПГПТ. Полученные данные подтверждают необходимость тщательного мониторинга СКФ у пациентов не только на фоне заболевания, но и после достижения ремиссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Мягкая форма первичного гиперпаратиреоза, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, концентрационная функция почек, индекс осмольности.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662572-73

SUBCLINICAL CUSHING'S SYNDROME IN WOMEN WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS IS ASSOCIATED WITH ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION

S.A. Paschou¹, M. Nezi¹, F. Dimitropoulou¹, D. Ioannidis², A. Panagiotakou², D. Lilis², G. Karageorgos², N. Kalogeris¹, A. Vryonidou¹

¹Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece

²Sismanoglio-Amalia Fleming Hospital, Athens, Greece

Introduction. The visceral adiposity index (VAI) is a mathematical formula based on simple anthropometric and biochemical parameters and reflects the distribution and function of the adipose tissue.

Aim — to investigate the possible association between the presence of subclinical Cushing's syndrome (SCS) and VAI in patients with adrenal incidentalomas.

Material and methods. We studied 258 patients with adrenal incidentalomas. The diagnosis of SCS was based on a post-LDDST cortisol level ≥ 1.8 mg/dl combined with an abnormal result of at least one other test of the HPA axis, in the absence of clinical signs. The VAI index was calculated as following: Women $VAI = [WC/36.58 + (1.89 \times BMI)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL)$, Men $VAI = [WC/39.68 + (1.88 \times BMI)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL)$.

Results. 122 patients were excluded from the analysis due to overt metabolic problems (8 with BMI > 39 , 82 with metabolic syndrome and 34 with type 2 diabetes). Among 136 patients who were included in the analysis (42M/94W, 56.9 $\pm$ 9.7 y), SCS was diagnosed in 24 (17.6%). Patients with SCS presented with significantly higher levels of insulin (12.4 $\pm$ 4.6 vs 9.9 $\pm$ 3.2 μ IU/ml; $p=0.036$) and triglycerides (114 $\pm$ 36 vs 97 $\pm$ 34 mg/dl; $p=0.023$), larger size of tumors (3.26 $\pm$ 0.88 vs 2.28 $\pm$ 1.06 cm; $p<0.001$) and higher calculated VAI (1.77 $\pm$ 0.83 vs 1.39 $\pm$ 0.69; $p=0.045$). Regression analysis revealed that the presence of SCS was positively associated with VAI [OR (95% CI) 1.888 (1.051—3.394); $p=0.034$] but when gender subgroup analysis followed, this was shown only in women [OR (95% CI) 2.284 (1.135—4.595); $p=0.021$]. Another important prognostic factor for the probability of SCS was the mass size [OR (95% CI) 2.237 (1.441—3.472); $p<0.001$].

Conclusion. SCS in women with adrenal incidentalomas is associated with adipose tissue dysfunction.

KEYWORDS

Subclinical, Cushing's, adrenal incidentalomas, adipose.

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КУШИНГА У ЖЕНЩИН С ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ СВЯЗАН С ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

S.A. Paschou¹, M. Nezi¹, F. Dimitropoulou¹, D. Ioannidis², A. Panagiotakou², D. Lilis², G. Karageorgos², N. Kalogeris¹, A. Vryonidou¹

¹Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece,

²Sismanoglio-Amalia Fleming Hospital, Athens, Greece

Вступление. Индекс висцерального ожирения рассчитывается по математической формуле, в основе которой простые антропометрические и биохимические показатели, и отражает распределение и функционирование жировой ткани.

Цель исследования — установление возможной связи между наличием субклинического синдрома Кушинга и индексом висцерального ожирения у пациенток с инциденталомами надпочечников.

Материал и методы. В исследование были включены 258 пациентов с инциденталомами надпочечников. Диагноз субклинического синдрома Кушинга основывался на уровне кортизола более или равного 1,8 мг/дл по результатам малого подавляющего теста с дексаметазоном в сочетании с выходящим за пределы нормы значением хотя бы одного гормона гипоталамо-гипофизарной оси в отсутствие клинической симптоматики. Индекс висцерального ожирения рассчитывался следующим образом: для женщин = $[OT/36.58 + (1.89 \times IMT)] \times (TG/0.81) \times (1.52/ЛПВП)$, для мужчин = $[OT/39.68 + (1.88 \times IMT)] \times (TG/1.03) \times (1.31/ЛПВП)$.

Результаты. 122 пациента были исключены из исследования в связи с выраженными метаболическими нарушениями (8 с ИМТ > 39 , 82 с метаболическим синдромом и 34 с сахарным диабетом 2-го типа). Среди 136 пациентов, включенных в исследование (42 М/94 Ж, 56,9 $\pm$ 9,7 года), субклинический синдром Кушинга был диагностирован у 24 (17,6%). У пациентов с субклиническим синдромом Кушинга отмечался более высокий уровень инсулина (12,4 $\pm$ 4,6 vs 9,9 $\pm$ 3,2 μ IU/ml; $p=0,036$) и триглицеридов (114 $\pm$ 36 vs 97 $\pm$ 34 mg/dl; $p=0,023$), большой размер опухоли (3,26 $\pm$ 0,88 vs 2,28 $\pm$ 1,06 см; $p<0,001$) и более высокий индекс висцерального ожирения (1,77 $\pm$ 0,83 vs 1,39 $\pm$ 0,69; $p=0,045$). Регрессионный анализ продемонстрировал прямую корреляцию между наличием субклинического синдрома Кушинга и индексом висцерального ожирения [OR (95% CI) 1,888 (1,051—3,394); $p=0,034$], однако при анализе подгрупп, разделенных по полу, данная закономерность была установлена только у женщин [OR (95% CI) 2,284 (1,135—4,595); $p=0,021$]. Другим важным прогностическим фактором для развития субклинического синдрома Кушинга являлся размер образования [OR (95% CI) 2,237 (1,441—3,472); $p<0,001$].

Выводы. Субклинический синдром Кушинга у женщин с инциденталомами надпочечников ассоциирован с нарушением функционирования жировой ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Субклинический, Кушинг, инциденталома надпочечника, жировая ткань.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662573-74

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPERCORTISOLISM IN PATIENTS WITH ADRENAL CUSHING'S

N.A. Budul, I.V. Komerdu, A.V. Dreval, A.V. Chekanova

Moscows Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russian Federation

Aim — to evaluate clinical manifestations of hypercortisolism in patients with adrenal Cushing's (ACush).

Material and methods. 32 patients (30 (93.7%) female, 2 (6.3%) male, 41.5 (32.2; 54.0) y.o. with ACush.

Results. Adenoma was found in right adrenal in 37.5% of patients, in left — 40.6%, bilateral adenomas in 21.9%. Maximum size of adenoma was 3.3 (3.0; 4.2) cm. Level of UFC was 654.1 (383.0; 1153.0) nmol/l/h, ACTH — 1.1 (1.1; 2.3) pmol/l, serum cortisol after 1 mg overnight dexamethasone suppression test — 644.0 (431.5; 710.5) nmol/l. Features that best discriminate Cushing's syndrome were found not in all patients — proximal muscle weakness — in 81.3%, facial fullness — 75.0%, easy bruising — 56.2% and striae — 43.7%. The most frequent ($\geq 80\%$) complains were weight gain (87.5%), fatigue (84.3%), headache (50—80%). In $< 50\%$ — poor skin healing, prolonged wound healing, depression, menstrual abnormalities etc. Arterial hypertension diagnosed in 31/32 patients, systolic BP before treatment was 180 (170; 220) mm Hg, diastolic BP — 100 (100; 110) mm Hg. Antihypertensive therapy: one medication received 5 (16.1%) patients, two — 8 (25.8%), three — 12

(38.7%), four — 1 (3.2%), without therapy — 5 (16.1%). Hypokaliemia were in 26.6%, hypercholesterolemia — 86.6%. In 9 patients diabetes mellitus (DM) diagnosed before diagnosis ACush was made. 75 g OGTT performed in 16 patients without known DM thereafter DM was diagnosed in 2 (12.5%), IGT (impaired glucose tolerance) in 6 (37.5%). Bone densitometry performed in 20 patients: in 5 (15.6%) of them osteoporosis was diagnosed, in 5 (15.6%) — osteopenia, normal bone density — in 10 (31.2%). Pathological fractures (vertebral, rib fractures etc) were in 3/5 osteoporotic patients.

Conclusions. The most frequent complaints ($\geq 80\%$) were weight gain, fatigue and proximal muscle weakness. Hypertension and hypercholesterolemia were in 96.9 and 86.6% patients. Diabetes and IGT in 53.1%, hypokaliemia (26.6%), osteoporosis (15.6%).

KEYWORDS

Hypercortisolism, adrenal Cushing's (ACush), weight gain, hypertension, osteoporosis.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОМАМИ

Н.А. Будау, И.В. Комердаус, А.В. Древаль,
А.В. Чеканова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования — изучить клинические проявления гиперкортицизма у пациентов с кортизол-секретирующей аденомой надпочечника (глюкокортикостерома).

Материал и методы. Результаты обследования 32 больных (30 (93,7%) женщин, 2 (6,3%) мужчины) 41,5 (32,2; 54,0] года с глюкокортикостеромами.

Результаты. По данным КТ аденома правого надпочечника выявлена у 37,5% пациентов, левого — 40,6%, двусторонние образования/гиперплазия — 21,9%. Максимальный размер аденом 3,3 (3,0; 4,2) см. Медиана суточной экскреции свободного кортизола с мочой составила 654,1 (383,0; 1153,0) нмоль/л/сут, АКГГ — 1,1 (1,1; 2,3) пмоль/л, кортизола крови после малой дексаметазоновой пробы — 644,0 (431,5; 710,5) нмоль/л. «Специфические» симптомы гиперкортицизма наблюдались не у всех пациентов: мышечная слабость — 81,3%, матронизм — 75,0%, легкое образование гематом — 56,2% и стрии — 43,7%. Наиболее частыми ($\geq 80\%$) жалобами были прибавка в массе тела (87,5%), быстрая утомляемость (84,3%), головная боль (50–80%), менее 50% — длительное заживление ран, эмоциональная селабильность, нарушение менструального цикла и др. Артериальная гипертензия диагностирована у 31/32 больных, с АД до назначения терапии — 180,0 (170,0; 220,0) мм рт.ст., ДАД — 100,0 (95,0; 110,0) мм рт.ст. Гипотензивная терапия: один препарат получали 5 (16,1%) пациентов, два — 8 (25,8%), три — 12 (38,7%), четыре — 1 (3,2%), без терапии — 5 (16,1%). Гипокалиемия — 26,6%, гиперхолестеринемия — 86,6%. Девяти пациентам сахарный диабет (СД) установлен до диагностики гиперкортицизма. ПГТТ проведен 16 пациентам без ранее известных нарушений углеводного обмена (НУО): СД диагностирован у 2 (12,5%), НТГ — у 6 (37,5%). Денситометрия проведена 20 пациентам: остеопороз — у 5 (15,6%) пациентов, у 5 (15,6%) — остеопения, у 10 (31,2%) — возрастная норма. Патологические переломы

(позвоночника, ребер и др.) — у 3 из 5 пациентов с остеопорозом.

Выводы. Наиболее частые жалобы ($\geq 80\%$): прибавка в массе тела, быстрая утомляемость и мышечная слабость. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия у 96,9 и 86,6 % пациентов соответственно. Нарушения углеводного обмена (СД, НТГ) — у 53,1%, гипокалиемия — у 26,6%, остеопороз — у 15,6%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гиперкортицизм, глюкостерома, прибавка в массе тела; артериальная гипертензия, остеопороз.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662574-75

THE CHOICE OF THE OPTIMAL SECONDARY ADRENAL INSUFFICIENCY SCREENING METHOD

A.E. Yudina¹, T.Yu. Tselovalnikova¹, M.G. Pavlova¹,
N.A. Mazerkina², I.A. Arefyeva², O.G. Zheludkova³,
A.N. Gerasimov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russian Federation

³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

Background. The insulin tolerance test (ITT) is the «gold standard» of the secondary adrenal insufficiency (SAI) diagnosis but it is rather difficult to carry out, has some contraindications and requires patient's hospitalization. The availability of a reliable screening method could reduce the necessity of using ITT.

Aim — to compare different methods of screening with ITT and to work out an optimal diagnostic algorithm of SAI.

Material and methods. 40 patients (20 women) after craniospinal (CSI) irradiation in a dose 35 Gy were examined. The average age at the time of the observation was 19.5 $\pm$ 3 years, at the time of treatment 12.5 $\pm$ 3.5 years. Patient's blood samples were collected for basal cortisol (BC), DHEA-S. ITT was performed for all patients, glucagon stimulation test (GST) was for 27 persons. Patients were divided into groups: SAI and without SAI (W-SAI) after ITT. ROC-analysis was conducted to identify the thresholds for BC, DHEA-S and GST. Cut-off points for BC and DHEA-S levels corresponding to 100% sensitivity (Se) for SAI group and 100% specificity (Sp) for W-SAI patients were estimated to select a group of patients which do not require stimulative tests. Linear regression was used to construct a predictive model (PM) of SAI occurrence after CSI.

Results. 22/40 subjects failed ITT, 13/27 passed GST. 3 patients failed ITT but passed GST. Their level of neutrophils and monocytes was higher than the other patients'. SAI-patients had BC and DHEA-S lower than W-SAI (321 $\pm$ 102 vs 516 $\pm$ 183; p=0.003 and 2.6 $\pm$ 1.4 vs 5.1 $\pm$ 2.1; p=0.003). ROC-analysis showed area under curve (AUC) for GST=0.91 with optimal cut-off for cortisol=489 which corresponds to 100% Sp and 62% Se. AUC was 0.83 for BC and 0.84 for DHEA-S. In 70% patients' BC was in a «grey zone» (32% of them passed ITT), 8% had BC lower than 200 (which corresponds to 100% Se) and 22% more than 499 (100% Sp). 50% of patients were in a «grey zone» for DHEA-S (50% of them had SAI), 18% had DHEA-S

level below 2.0 and 32% above 4.7. A combination of BC and DHEA-S in the PM of SAI ($0.592+0.001*BC+0.11*DHEA-S$) had AUC 94%. This PM didn't give the prognosis of SAI for 32% (CI: 18–49%) of patients. The addition of maximal cortisol (MC) level during GST ($0.53+0.01*BC+0.066*DHEA-S+0.001*MC$) increased AUC to 99% and didn't allow to predict SAI in 8% (3.2–24.9%) of patients only.

Conclusions. When the screening methods were used separately, they showed comparable accuracy and it was not high. The PM may be used as optimal screening method for SAI and may allow to use ITT more rarely. But further studies are required to validate the PM proposed in this study.

KEYWORDS

Secondary adrenal insufficiency, craniospinal irradiation, DHEA-S, insulin tolerance test, glucagon stimulation test, predictive model.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА СКРИНИНГА ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.Е. Юдина¹, Т.Ю. Целовальникова¹, М.Г. Павлова¹, Н.А. Мазеркин², И.А. Арефьева², О.Г. Желудкова³, А.Н. Герасимов¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Тест с инсулиновой гипогликемией (ТИГ) является «золотым стандартом» диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН), но он достаточно труден в проведении, имеет некоторые противопоказания, а также требуется госпитализация пациента. Наличие надежного метода скрининга поможет уменьшить необходимость использования ТИГ.

Цель исследования — сравнить различные методы скрининга с ТИГ и разработать оптимальный диагностический алгоритм ВНН.

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов (20 женщин) после перенесенного краниоспинального облучения в дозе 35 Гр. Средний возраст на момент обследования был $19,5 \pm 3$ года, на момент лечения $12,5 \pm 3,5$ года. Всем пациентам проводился забор крови для определения базального кортизола (БК) и ДГЭА-С. ТИГ проведен всем пациентам, ТГ — 27 обследованным. После ТИГ пациенты разделены на подгруппы с ВНН и без ВНН. ROC-анализ был проведен для определения пороговых значений для БК, ДГЭА-С и ТГ. Диагностические критерии для БК и ДГЭА-С, соответствующие 100% уровню чувствительности для ВНН и 100% уровню специфичности для пациентов без ВНН, были рассчитаны для выделения группы пациентов, не требующих проведения стимулирующих тестов. Для создания прогностической модели развития ВНН после краниоспинального облучения использовался метод линейной регрессии.

Результаты. У 22 из 40 пациентов выявлена ВНН по данным ТИГ, у 13 из 27 ВНН не было по результатам ТГ. Три пациента не прошли ТИГ, однако кортизол на фоне ТГ был выше порогового значения. У них отмечался повышенный уровень моноцитов, нейтрофилов по сравнению с

остальными обследованными. У пациентов с ВНН уровень БК и ДГЭА-С был ниже, чем у пациентов без ВНН (321 ± 102 vs 516 ± 183 ; $p=0,003$ and $2,6 \pm 1,4$ vs $5,1 \pm 2,1$; $p=0,003$). При ROC-анализе площадь под кривой (AUC) для ТГ составила 0,91 с оптимальным диагностическим уровнем кортизола 489, что соответствовало 100% специфичности и 62% чувствительности. AUC для БК была 0,83, а для ДГЭА — 0,84. У 70% пациентов уровень БК оказался в «серой зоне» (у 32% из них ВНН не подтвердилась), у 8% БК был ниже 200 (что соответствует 100% чувствительности), а у 22% более 499 (100% специфичности). У 50% обследованных уровень ДГЭА-С был в «серой зоне» (50% из них впоследствии не прошли ТИГ), у 18% ДГЭА-С был ниже 2,0, у 32% — более 4,7. Объединение БК и ДГЭА-С в прогностической модели развития ВНН после краниоспинального облучения ($0,592+0,001*БК+0,11*ДГЭА-С$) показало AUC 94%. Данная прогностическая модель не устанавливает диагноз ВНН у 32% (ДИ: 18–49) пациентов. Добавление к прогностической модели максимального уровня кортизола (МК) на фоне ТГ ($0,53+0,01*БК+0,066*ДГЭА-С+0,001*МК$) увеличило AUC до 99% и не позволило спрогнозировать ВНН только у 8% (3,2–24,9%).

Выводы. Если скрининговые методы используются по отдельности, то они демонстрируют сопоставимую точность, и она невысока. Прогностическая модель может быть использована как оптимальный скрининговый метод ВНН и, возможно, позволит проводить ТИГ реже. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить достоверность прогностической модели, предложенной в этом исследовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Вторичная надпочечниковая недостаточность, краниоспинальное облучение, ДГЭА-С, тест с инсулиновой гипогликемией, тест с глюкагоном, прогностическая модель.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662575-76

MICROALBUMINURIA IN PRIMARY ALDOSTERONISM

D.V. Rebrova^{1,2}, V.F. Rusakov¹, L.M. Krasnov¹, N.V. Vorokhobina², I.V. Sleptsov¹, R.A. Chernikov¹, E.A. Fedorov¹, I.V. Sablin¹, M.S. Isheiskaya¹

¹North-Western Multidisciplinary Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

Background. Primary aldosteronism (PA) is an adrenal disorder which is characterized by the overproduction of the mineralocorticoid hormones by the adrenal glands when not as a result of excessive renin secretion. Different studies report the prevalence of PA in from 7 to 15% patients with hypertension. Nowadays PA is considered to be the most frequent cause of secondary hypertension taking up to 30% of it. The importance of case detection of PA among hypertensive patients is not a matter of controversy presently. It has been demonstrated recently that patients with PA are more prone to cardiovascular events and target organ damage than essential hypertensive patients.

Aim — to establish renal dysfunction in PA.

Material and methods. We evaluated 192 low-renin hypertensive patients and 30 normotensive subjects. The mean age of the hypertensives was 47.5 ± 3.4 years. The control group was 51.8 ± 4.2 years old. PA was established in 57 patients, all the others were classified as low-renin essential hypertensives (LREH). Both groups were similar with respect to age (44.7 ± 4.2 in PA, 48.3 ± 3.9 in LREH), sex (female 63% of PA and 67% of LREH) and blood pressure ($158 \pm 16/96 \pm 8$ mm Hg in PA, $164 \pm 21/99 \pm 13$ mm Hg in LREH). There were slight differences in BMI (31.4 ± 4.3 in PA and 28.7 ± 3.5 in LREH; $p < 0.05$). PA and LREH patients significantly differed with respect to prevalence of diabetes mellitus (26.3% in PA and 9.6% in LREH; $p < 0.01$) and duration of hypertension (7 ± 5 years in PA and 13 ± 4 in LREH; $p < 0.05$).

Results. We observed an increase in urinary protein excretion in both group. But in group of patients with PA it was higher than in LREH (0.14 ± 0.06 vs 0.05 ± 0.03 g/24 h; $p < 0.05$). In addition, patients with PA had higher serum creatinine concentrations (101.7 ± 13.2 vs 83.4 ± 9.1 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0.05$). Subgroup analyses of normoglycemic subjects showed that PA patients still had a higher creatinine concentration (84.3 ± 11.8 vs 81.9 ± 10.5 $\mu\text{mol/l}$) but the difference was no longer statistically significant. Although, microalbuminuria was significantly higher in non-diabetic PA patients (0.12 ± 0.04 vs 0.05 ± 0.07 g/24 h; $p < 0.05$). Diabetic subjects in both groups did not differ significantly with respect to microalbuminuria.

Conclusions. Cross-sectional Primary Aldosteronism Prevalence in Italy (PAPY) study showed an increased prevalence of microalbuminuria in PA. The data from German Conn's Registry showed a significant increase of serum creatinine concentrations in patients with PA but they did not observe any significant differences in protein excretion. In our study the differences in creatinine concentration were diabetes-dependent. Although, we suppose an increase of microalbuminuria in patients with PA to be aldosterone-dependent. However, this hypothesis should be confirmed in wider populations.

KEYWORDS

Microalbuminuria, primary aldosteronism, secondary hypertension.

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ

Д.В. Реброва^{1,2}, В.Ф. Русаков¹, А.М. Краснов¹,
Н.В. Ворохобина², И.В. Слепцов¹, Р.А. Черников¹,
Е.А. Федоров¹, И.В. Саблин¹, М.С. Ишейская¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обоснование. Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является заболеванием надпочечников, характеризующимся гиперпродукцией минералокортикоидных гормонов надпочечников, не связанной с повышенной секрецией ренина. Исследования разных авторов показали

распространенность ПГА от 7 до 15% среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ). ПГА считается самой частой причиной вторичной АГ, составляя до 30%. Важность диагностики ПГА у пациентов с АГ в настоящее время не вызывает сомнений. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ПГА чаще, чем у пациентов с эссенциальной АГ, встречаются сердечно-сосудистые события и поражения органов-мишеней.

Цель исследования — оценка функции почек при ПГА.

Материал и методы. Обследованы 192 пациента с низкорениновой АГ и 30 здоровых лиц. Средний возраст больных АГ составил $47,5 \pm 3,4$ года, контрольной группы — $51,8 \pm 4,2$ года. ПГА был выявлен у 57 пациентов, у остальных установлена низкорениновая эссенциальная АГ (НРЭАГ). Обе группы были сходны по возрасту ($44,7 \pm 4,2$ при ПГА, $48,3 \pm 3,9$ при НРЭАГ), полу (63% женщин из ПГА и 67% из НРЭАГ) и уровню АД ($158 \pm 16/96 \pm 8$ мм рт.ст. — при ПГА, $164 \pm 21/99 \pm 13$ мм рт.ст. — при НРЭАГ). Была небольшая разница в ИМТ ($31,4 \pm 4,3$ при ПГА и $28,7 \pm 3,5$ при НРЭАГ; $p < 0,05$). Группы пациентов с ПГА и НРЭАГ значительно различались по распространенности сахарного диабета (26,3% против 9,6% соответственно; $p < 0,01$) и длительности АГ (7 ± 5 лет против 13 ± 4 лет соответственно; $p < 0,05$).

Результаты. В обеих группах была выявлена повышенная суточная экскреция белка с мочой. Однако в группе пациентов с ПГА данный показатель был выше по сравнению с группой НРЭАГ ($0,14 \pm 0,06$ г/сут против $0,05 \pm 0,03$ г/сут; $p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с ПГА уровень креатинина сыворотки был значительно выше ($101,7 \pm 13,2$ $\mu\text{моль/л}$ против $83,4 \pm 9,1$ $\mu\text{моль/л}$; $p < 0,05$). Анализ подгруппы пациентов с нормогликемией показал, что больные ПГА также имели более высокие уровни креатинина сыворотки ($84,3 \pm 11,8$ $\mu\text{моль/л}$ против $81,9 \pm 10,5$ $\mu\text{моль/л}$), однако данная разница не была статистически значимой. Тем не менее уровень микроальбуминурии у пациентов без сахарного диабета был значительно больше в группе больных ПГА ($0,12 \pm 0,04$ г/сут против $0,05 \pm 0,07$ г/сут; $p < 0,05$). Пациенты с сахарным диабетом в обеих группах не имели значимой разницы в уровне микроальбуминурии.

Выводы. Кросс-секциональное исследование распространенности ПГА в Италии (PAPY study) продемонстрировало повышение уровня микроальбуминурии при ПГА. Данные немецкого регистра Конна показали значимое увеличение концентрации креатинина сыворотки у пациентов с ПГА, однако они не выявили каких-либо значимых отличий в экскреции белка с мочой. В нашем исследовании различие в уровне креатинина сыворотки зависело от наличия сахарного диабета в анамнезе. Тем не менее мы предполагаем, что повышение уровня микроальбуминурии связано с альдостеронзависимыми механизмами. Данная гипотеза требует подтверждения на больших группах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Микроальбуминурия, первичный гиперальдостеронизм, вторичная артериальная гипертензия.

Guided Poster Session Abstracts

Тезисы докладов постерной сессии

doi: 10.14341/probl201662577

UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN IN NEWLY DIAGNOSED DM2 PATIENTS AFTER BLOOD GLUCOSE REGULATION**V. Berisha-Muharremi^{1,2}, V. Kusec^{3,4}, I. Pavlic-Renar^{3,4}**¹University Clinical Centre of Kosovo, Prishtina, Kosovo²University of Prishtina Faculty of Medicine, Prishtina, Kosovo³Clinical Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia⁴University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Introduction. Recent *in vitro* and *in vivo* studies have suggested a role of undercarboxylated osteocalcin (ucOC), not total (TOC) osteocalcin in glucose and energy metabolism.

Aim — to investigate the relationship of ucOC level and blood glucose (BG) control in newly diagnosed type 2 diabetes and its change with BG control improvement.

Material and methods. Fifty seven newly diagnosed type 2 diabetic patients with no history of bone metabolism disturbances had two visits 3 months apart, with physical examination and blood sampling. The patients had consultation about life style changes, no medication was prescribed on visit 1. Weekly (first month) and biweekly telephone contacts were performed to enhance compliance. Samples for parameters of BG metabolism and bone turnover were collected on visit 1 and 2. Standard automated or semi-automated methods were used for measurements, for ucOC the only available commercial kit.

Results. Forty seven patients completed the study. Thirty two (56%) patients reached the target HbA_{1c} ($\leq 7\%$). No correlation of ucOC and HbA_{1c} and FBG was observed. Median HbA_{1c} and FBG changed significantly (8.0 to 6.5%; 9.0 to 7.0 mmol/L resp.; Wilcoxon signed rank test $p < 0.001$), ucOC was slightly but not significantly lower (2.0 to 1.4 mcg/L; $p = 0.465$). No correlation between differences in HbA_{1c} and ucOC between Visits 1 and 2 was revealed. There was a significant change in HOMA%B but not HOMA IR, not correlated to ucOC.

Conclusions. This study failed to prove the relationship between blood glucose regulation and ucOC level. However, it does not exclude it, so further research is needed. A lack of robust essay for human ucOC might explain inconclusive results of clinical studies. The fact that as much as 56% patients achieved the target HbA_{1c} with no medication, challenges most BG control guidelines.

KEYWORDS

Undercarboxylated osteocalcin.

**КАРБОКСИЛИРОВАННЫЙ ОСТЕОКАЛЬЦИН
НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ
КОМПЕНСАЦИИ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА****V. Berisha-Muharremi^{1,2}, V. Kusec^{3,4}, I. Pavlic-Renar^{3,4}**¹University Clinical Centre of Kosovo, Приштина, Косово²University of Prishtina Faculty of Medicine, Приштина, Косово³Clinical Hospital Centre Zagreb, Загреб, Хорватия⁴University of Zagreb School of Medicine, Загреб, Хорватия

Введение. Согласно данным последних исследований *in vitro* и *in vivo*, была выявлена важная роль карбоксилированного остеокальцина (ucOC) и не общего остеокальцина (TOC) в обмене веществ.

Цель исследования — изучение взаимосвязи концентрации ucOC и глюкозы в крови (BG) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и достижениями целевых значений BG.

Материал и методы. В исследование были включены 57 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, без признаков нарушения костного метаболизма. Забор крови, физикальный осмотр осуществлялись на момент включения в исследование и через 3 мес наблюдения. С пациентами были проведены беседы о необходимости модификации образа жизни, сахароснижающая терапия назначена не была. Далее еженедельно (1-й месяц) и последующие 2 нед с пациентами были установлены телефонные контакты. Образцы крови были собраны на 1-м и 2-м визитах. Для определения ucOC использовался коммерческий набор.

Результаты. 47 пациентов успешно завершили исследование. 32 (56%) пациента достигли целевого уровня HbA_{1c} ($\leq 7\%$). Корреляции между уровнями ucOC и HbA_{1c} и FBG (автор не расшифровал) не выявлено.

При этом существенно изменилась медиана HbA_{1c} и глюкоза крови натощак (от 8,0 до 6,5%; от 9,0 до 7,0 ммоль/л соответственно. Тест Уилкоксона ($p < 0,001$), значения ucOC были ниже, но недостоверно (от 2,0 до 1,4 мкг/л; $p = 0,465$). Также не было выявлено никакой корреляции между динамикой уровня HbA_{1c} и ucOC между 1-м и 2-м визитами. Отмечены положительные изменения HOMA%B, но не HOMA, что не коррелировало с ucOC.

Выводы. Это исследование не смогло доказать наличие взаимосвязи между достижением оптимальных значений гликемии и уровнем ucOC. Тем не менее необходимо проводить исследования в этой области в дальнейшем. Наличие столь неоднозначных результатов клинических исследований можно объяснить отсутствием четкого определения функции ucOC для человека. Тот факт, что больше половины 56% пациентов достигли целевого уровня HbA_{1c} без назначения каких-либо лекарственных препаратов, может открыть проблемы большинства основных принципов контроля BG.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Карбоксилированный остеокальцин.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662577-78

**AGGRESSIVE CUSHING DISEASE FIVE YEARS
AFTER THE TREATMENT OF A NONFUNCTIONAL
PITUITARY ADENOMA****M. Betivoiu¹, S. Martin^{1,2}, I. Soare¹, A. Nila¹, S. Fica^{1,2}**¹Elias Hospital, Bucharest, Romania²Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Introduction. Cushing's disease (CD) represents 10–12% of all pituitary adenomas and is seen predominantly in women, with a female-to-male ratio of 8:1. Although most patients with ACTH-secreting adenomas present with benign, small tumors, some have invasive macroadenomas. Rarely, nonfunctional pituitary adenomas (NFPAs) may gain secretory function, but there have been a few case reports of metamorphosis to CD.

Case report. We report the case of a 59-year-old female diagnosed in 2007 with a NFPA and panhypopituitarism. She had two transsphenoidal surgeries and Gamma Knife therapy and started replacement treatment with levothyroxine 75 mcg/day and prednisone 5 mg/day. The postoperative course was favorable and imagistic follow-up between 2007–2014 showed progressive reduction of the residual tumor and empty sella. From personal history we note noninsulin-dependent diabetes mellitus, postmenopausal osteoporosis treated with bisphosphonates. In January 2015 she suffered visual loss on the right eye. Pituitary MRI showed supra and parasellar tumor recurrence of 27/24/17 mm, infiltrating the right side of the cavernous sinus, extending around the right internal carotid artery and optic nerve, compressing the optic chiasm. In March 2015 a third transsphenoidal partial excision of the tumor was performed and in August Gamma Knife therapy was repeated. The histopathological examination was consistent with a pituitary adenoma but immunohistochemical staining for ACTH was positive, with Ki-67 25%. She had no non-specific cushingoid features. Laboratory test: glucose 116 mg/dl, HbA_{1c} 7.5%, FSH 3.34 mIU/ml, LH 0.585 mIU/ml TSH 0.044 mIU/ml, FT4 1.13 ng/dl. Prednisone replacement therapy was stopped and CD was confirmed: 8 AMcortisol 13.3 mcg/dl, 23 PMcortisol 11.3 mcg/dl, ACTH 70.2 pg/ml, 8 AMcortisol after 1 mg dexamethasone overnight 13.8 mcg/dl. Ophthalmic exam: blindness in the right eye, slightly decreased visual field in the left eye. Pituitary MRI 8-month postsurgery revealed a 28/31/28 mm invasive tumor. We started treatment with Cabergoline 3 mg/week and recommended closely biological and imagistic follow-up, hoping for a good response to radiotherapy.

Conclusions. Our case stresses the importance of regular, lifelong follow-up of patients with NFPAs. Chiloiro et al have reported that pituitary adenomas with Ki-67 $\geq 1.5\%$ have a higher risk of recurrence. Although the characteristics of patients with CD have been well known for decades, the diagnosis and management of this disease are often challenging.

KEYWORDS

Macroadenoma, Cushing disease, recurrence, blindness.

АГРЕССИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО—КУШИНГА ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

M. Betivoiu¹, S. Martin^{1,2}, I. Soare¹, A. Nila¹, S. Fica^{1,2}

¹Elias Hospital, Будапешт, Румыния

²Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Будапешт, Румыния

Введение. Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) составляет 10–12% всех аденом гипофиза, женщины болеют в 8 раз чаще, чем мужчины. У большинства пациентов с АКТГ-секретирующими аденомами встречаются доброкачественные маленькие опухоли, однако в некоторых случаях встречаются инвазивные макроаденомы. Редко нефункционирующие аденомы гипофиза (ГНАГ) могут приобретать секреторную активность, описано всего несколько случаев перерождения в БИК.

Клинический случай. Мы представляем клинический случай женщины 59 лет, у которой в 2007 г. была выявлена ГНАГ и пангипопитуитаризм. Ей были выполнены две операции трансфеноидальным доступом и терапия гамма-ножом, после чего начата заместительная терапия левотироксином 75 мкг/сут и преднизолоном 5 мг/сут. При послеоперационном наблюдении с 2007 по 2014 г. отмечалось благоприятное течение в виде постепенного уменьшения резидуальной ткани и формирования синдрома «пустого» турецкого седла. У пациентки в анамнезе инсулиннезависимый сахарный диабет, постменопаузальный остеопороз на терапии бисфосфонатами. В январе 2015 г. она потеряла зрение на правом глазу. При МРТ гипофиза выявлен рецидив супра- и параселлярной опухоли размером 27×24×17 мм с инфильтрацией кавернозного синуса справа, распространением вокруг правой внутренней сонной артерии и зрительного нерва, компрессией зрительного перекреста. В марте 2015 г. было выполнено третье трансфеноидальное частичное иссечение опухоли, в августе — повторная терапия гамма-ножом. Гистологическое исследование подтвердило аденому гипофиза, однако иммуногистохимическое исследование на АКТГ было положительным с Ki-67 25%. У пациентки не было неспецифических кушингоидных признаков. Лабораторные тесты: глюкоза 116 мг/дл, HbA_{1c} 7,5%, ФСГ 3,34 мМЕ/мл, ЛГ 0,585 мМЕ/мл, ТТГ 0,044 мкМЕ/мл, св. Т4 1,13 нг/дл. Заместительная терапия преднизолоном была отменена, подтвержден БИК: кортизол (8:00) 13,3 мкг/дл, кортизол (23:00) 11,3 мкг/дл, АКТГ 70,2 пг/мл, кортизол (8:00, после ночного теста с 1 мг дексаметазона) 13,8 мкг/дл. Осмотр офтальмолога: слепота на правый глаз, несколько уменьшенные поля зрения левого глаза. МРТ гипофиза через 8 мес после операции выявило инвазивную опухоль размером 28×31×28 мм. Нами была назначена терапия каберголином 3 мг в неделю и рекомендовано динамическое лабораторное и лучевое наблюдение с надеждой на хороший ответ на радиотерапию.

Выводы. Представленный случай демонстрирует необходимость регулярного пожизненного динамического наблюдения за пациентами с ГНАГ. Chiloiro и др. опубликовали данные о том, что аденомы гипофиза с Ki-67 $\geq 1,5\%$ имеют более высокий риск рецидива. Несмотря на то что характеристики пациентов с БИК хорошо известны уже много лет, диагностика и ведения данного заболевания часто довольно трудны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Макроаденома, болезнь Иценко-Кушинга, рецидив, слепота.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662578-79

A NEW MUTATION IN THYROID HORMONE RESISTANCE

A.F. Martins¹, J.M. Martins¹, S. do Vale¹, G. Miltenberger-Miltenyi²

¹Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

²Molecular Medicine Institute, Lisbon, Portugal

Introduction. Thyroid Hormone Resistance (THR) is a rare syndrome with a variable and fluctuating clinical course depending on complex genetic and molecular defects.

Case report. SCPR, a caucasian female patient aged 23, was referred to outpatient endocrine department because of increased T4 levels. There was no evidence of thyroid dysfunction or goiter. Past medical history was negative with normal growth and neurophysiological development and regular menstrual cycles. There was no family history of thyroid disease. Analytical evaluation revealed T4 — 17.9 µg/dL [Reference Value (RV): 4.5–12.5], T3 — 247 ng/mL (RV: 72–170), TSH — 4.9 µU/mL (RV: 0.4–4.0), FT3 — 7.8 pg/mL (RV: 1.8–4.2), FT4 — 2.6 ng/dL (RV: 0.8–1.9), TPOAb 11 U/mL (RV: <35), TgAb <20 U/mL (RV: <40), TRAb <1 (RV: <2). The TRH test (200 µg, ev) revealed a normal but high TSH response up to 23 µU/mL (5–25) and a sellar NMR scan showed no abnormalities. No medical treatment was prescribed. Over the follow up period of 10 years thyroid function fluctuated with borderline high FT4 and TSH. Clinical course was marked by the development of obesity, depressive syndrome and the diagnosis of chronic fatigue syndrome with two uneventful pregnancies. Over that period, either Hyperthyroidism or Hypothyroidism were diagnosed and treated at other institutions. Recently genetic testing revealed a new mutation on exon 10 of the β thyroid hormone receptor form c790G>T (p.Val264Phe) with unknown significance.

Discussion. Several important points are illustrated by this case. 1) thyroid function tests may fluctuate over time, only sometimes with clear evidence of THR. 2) clinical manifestations of the syndrome are multiform and the relation to thyroid hormone levels is far from clear with abnormalities of growth and neurophysiological development, infertility, obesity, psychiatric disorders or subtle symptoms suggesting thyroid dysfunction variably reported; 3) interpretation of analytical abnormalities may be difficult with thyroid dysfunction commonly misdiagnosed; 4) medical treatment is controversial; 5) More than 100 mutations have been reported and the particular complexity of thyroid hormone effects — several isoforms of the receptor, homo- or heterodimerization of the receptor with the retinoid X receptor and dominant negative effects making the interpretation of the functional significance of new mutations difficult.

KEYWORDS

Thyroid hormone resistance.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ: НОВАЯ МУТАЦИЯ

A.F. Martins¹, J.M. Martins¹, S. do Vale¹,
G. Miltenberger-Miltenyi²

¹Hospital de Santa Maria, Лиссабон, Португалия

²Molecular Medicine Institute, Лиссабон, Португалия

Введение. Резистентность к тиреоидным гормонам встречается достаточно редко, при этом клиническая картина может быть очень вариабельной и зависит от генетических и молекулярных дефектов.

Клинический случай. Пациентка 23 лет направлена на консультацию к эндокринологу в связи с выявленным повышенным уровнем Т4. Обследование не обнаружило ни нарушения функции щитовидной железы, ни нарушения ее структуры. Пациентка не получала никакой терапии, росла и развивалась соответственно возрасту, менструальный цикл регулярный. При сборе семейного анамнеза — отягощенной наследственности по заболеваниям щитовидной железы не выявлено. При обследовании было вы-

явлено: Т4—17,9 мг/дл (референсные значения: 4,5—12,5), Т3 — 247 нг/мл (референсные значения 72—170), ТТГ—4,9 мЕд/л (референсные значения: 0,4—4,0), св.Т3 — 7,8 пг/мл (референсные значения: 1,8—4,2), св.Т4 — 2,6 нг/мл (референсные значения: 0,8—1,9), АТ-ТПО 11 Ед/мл (референсные значения: <35), АТ-ТГ <20 Ед/мл (референсные значения: <40), АТ-рТТГ <1 (референсные значения: <2). В тесте с тиролиберином (200 мкг) был получен нормальный ответ ТТГ, однако ближе к верхней границе нормы (23 мЕд/л (5—25). МРТ гипофиза — без патологии. Пациентке не было рекомендовано никакого лечения. На протяжении 10 лет наблюдения уровни св.Т4 и ТТГ сохранялись несколько выше нормы. За это время у пациентки возникло ожирение, депрессивный синдром, синдром хронической усталости, 2 случая самопроизвольного прерывания беременности. Поскольку пациентка наблюдалась в разных клиниках, то периодически ей ставили диагноз гипертиреоза, в другой клинике — гипотиреоз и назначали соответствующее лечение. Недавно проведенное генетическое тестирование позволило обнаружить новую мутацию в 10 экзоне β-рецептора тиреоидных гормонов c790G>T (p.Val264Phe) с неизвестным значением.

Обсуждение. Анализируя данный клинический случай, можно сделать несколько выводов: 1) результаты исследования тиреоидных гормонов могут варьировать, при этом точную картину дает только тест с тиролиберином; 2) клинические проявления резистентности к тиреоидным гормонам очень многообразны и не всегда прослеживается связь с уровнем тиреоидных гормонов. Имеются противоречивые сведения о нарушении роста, нейрофизиологического развития, развитии бесплодия, ожирения, психических заболеваний; 3) интерпретация результатов анализов может стать непростой задачей, что приводит к ошибочному диагнозу; 4) необходимость терапии в этом случае является спорной; 5) на сегодняшний день имеются сведения о более чем 100 мутаций, однако сложность эффекта тиреоидных гормонов — несколько изоформ рецептора, гомо- или гетеродимеризации рецептора с ретиноидным X-рецептором затрудняет оценку важности новых мутаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Резистентность к тиреоидным гормонам.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662579-80

INNAPPROPRIATE TSH SECRETION: THE CHALLENGING DIAGNOSIS

N. Cunha¹, L. Gomes¹, L. Cardoso^{1,2}, N. Vicente^{1,2},
D. Martins^{1,2}, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹,
M. Lemos³, F. Carrilho¹

¹University Hospital of Coimbra, Coimbra, Portugal

²University of Coimbra, Coimbra, Portugal

³University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

Background. The elevation of thyroid hormone with a normal or elevated TSH occurs uncommonly. This has different causes and pose a diagnosis challenge namely between TSH-secreting pituitary adenoma (TSHoma) and resistance to thyroid hormone. The accurate diagnosis is essential, because de-

layed diagnosis of TSHoma can lead to tumour growth and poor surgical cure rates, whereas medical, surgical or radioablative treatments in patients with resistance to thyroid hormone are usually unnecessary and potentially harmful.

Case Report. A 23-years-old women with palpitations, fatigue, insomnia and exophthalmia with elevated serum free T4 and TSH, medicated with methimazole 5mg 3id was sent to evaluation in endocrinology department. She did not report headaches or visual problems. Patient's laboratory tests at admission: TSH 9.6 $\mu\text{UI/mL}$ (0.4—4.0 $\mu\text{UI/mL}$), Free T4 2.1 pg/dL (0.8—1.9 pg/dL). After stopping anti-thyroid drug presented TSH 2.9 $\mu\text{UI/mL}$ (0.4—4.0 $\mu\text{UI/mL}$), Free T4 3.7 pg/dL (0.8—1.9 pg/dL), Free T3 11 pg/mL (1.8—4.2 pg/mL); antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies and thyroid stimulating immunoglobulin were undetectable; thyroid ultrasound revealed small heterogeneous goiter; thyroid technetium scintigraphy showed diffuse glandular hyperfunctioning; Magnetic resonance imaging revealed a microadenoma with 7.5 mm in the left side of pituitary. Remaining anterior pituitary hormones were within normal ranges. The thyrotropin-releasing hormone stimulation test was performed and revealed TSH at 0' 1.7 $\mu\text{UI/mL}$, 20' 14 $\mu\text{UI/mL}$ and 60' 11 $\mu\text{UI/mL}$, with free T4 2.3 pg/dL and free T3 5.9 pg/mL, which was consistent with thyroid hormone resistance syndrome. In this clinical setting genetic test was performed and revealed mutation in heterozygosity in THR β gene: c.1030G>A, p.Gly344Arg. Patient's mother was also tested and no mutation was found. Her father was not available to do the genetic test. No pituitary surgery or thyroidectomy was performed, nor were prescribed any anti-thyroid drugs.

Conclusions. In this case, an inappropriate TSH secretion was identified and the clinical, biochemical and genetic investigations were consistent with resistance to thyroid hormone. Known that as many as 15% non-ill people may have a small, nonfunctioning pituitary adenoma, patients with thyroid hormone resistance may have incidentally abnormal imaging findings. The high level of clinical suspicion and the proper laboratory, genetic and radiological studies, conduct to a correct diagnosis and prevent unnecessary and potential harmful therapies.

KEYWORDS

TSH, thyroid hormone, pituitary adenoma, THR β .

НЕАДЕКВАТНАЯ СЕКРЕЦИЯ ТТГ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

N. Cunha¹, L. Gomes¹, L. Cardoso^{1,2}, N. Vicente^{1,2}, D. Martins^{1,2}, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹, M. Lemos³, F. Carrilho¹

¹University Hospital of Coimbra, Коимбра, Португалия

²University of Coimbra, Коимбра, Португалия

³University of Beira Interior, Covilhã, Португалия

Актуальность. Повышение концентрации тиреоидных гормонов при нормальном или повышенном содержании ТТГ в крови — нечастое явление. Это может происходить в различных случаях, дифференциальный диагноз проводится между ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза (тиреотропиномой) и резистентностью к тиреоидным гормонам. Постановка точного диагноза крайне важна, потому что поздняя диагностика тиреотропиномы может привести к ее росту и снижению эффективности хирургического лечения, тогда как медикаментозная терапия, хирургическое лечение или лучевая терапия у пациентов с

резистентностью к тиреоидным гормонам обычно не приносят результатов и являются потенциально вредными методами лечения.

Клинический случай. Женщина 23 лет с тахикардией, усталостью, бессонницей, экзофтальмом, с повышенным уровнем свободного Т4 и ТТГ, получающая терапию метимазолом в дозе 5 мг 3 раза в день, поступила для обследования в эндокринологическое отделение. Она не сообщила о головной боли или других проблемах. При госпитализации получены следующие лабораторные показатели: ТТГ 9,6 мкМЕ/мл (0,4—4,0 мкМЕ/мл), свободный Т4 2,1 пг/дл (0,8—1,9 пг/дл). После отмены антитиреоидных препаратов: ТТГ 2,9 мкМЕ/мл (0,4—4,0 мкМЕ/мл), свободный Т4 3,7 пг/дл (0,8—1,9 пг/дл), свободный Т3 11 пг/мл (1,8—4,2 пг/мл); антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела к тиреоглобулину и антитела к рецептору ТТГ обнаружены не были. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы, был выявлен небольшой гетерогенный узел; скintiграфия щитовидной железы с технецием показала диффузное накопление препарата. При выполнении МРТ головного мозга была выявлена микроаденома левой половины гипофиза размером 7,5 мм. Остальные гормоны аденогипофиза были в пределах нормы. Был проведен ТРГ-стимулирующий тест: в начальной точке уровень ТТГ 1,7 мкМЕ/мл, на 20-й минуте — 14 мкМЕ/мл, через 1 ч — 11 мкМЕ/мл, уровень свободного Т4 2,3 пг/дл и свободного Т3 5,9 пг/мл, что соответствует синдрому резистентности к тиреоидным гормонам. Было проведено генетическое исследование, показавшее мутацию в гене THR β : c.1030G>A, p.Gly344Arg. Мать пациента также была обследована, однако мутации выявлено не было. Провести генетическое исследование отцу было невозможно. Пациентке не проводилась операция на гипофизе или тиреоидэктомия. Антитиреоидные препараты назначены не были.

Выводы. В данном клиническом случае была выявлена избыточная секреция ТТГ. Результаты клинического, биохимического и генетического анализа показали резистентность к тиреоидным гормонам. Известно, что около 15% здоровых людей могут иметь маленькие негормональноактивные опухоли гипофиза. Клинический опыт, высокий уровень лабораторных, генетических и радиологических исследований ведут к правильной диагностике и предотвращению потенциально вредных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ТТГ, тиреоидные гормоны, аденома гипофиза, ТРГ.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662580-81

DIFFICULTIES IN THE MANAGEMENT OF HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS IN ADULTHOOD

L.N. Cima¹, I.M. Lambrescu¹, L. Stejereanu¹, L.M. Caracostea¹, C.G. Barbu^{1,2}, S. Fica^{1,2}

¹Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

²Elias Emergency Hospital, Bucharest, Romania

Introduction. The therapeutic management of hypophosphatemic rickets in adulthood aims to reduce bone pain,

the extent of osteomalacia and improve fracture healing and surgical recovery, but clinicians need to stay alert as potential risks can sometimes exceed the benefits of treatment.

Case report. We present the case of a 25 year old male patient who was admitted in our department for evaluation presenting severe bone pain. From his medical history we mention that he was diagnosed with rickets at the age of 3 years and received treatment with vitamin D and calcium with no clinical response. A corrective surgery for femur valgus was performed two years later. Because he received high doses of vitamin D without improvement of symptoms the suspicion of vitamin D-resistant rickets was raised at the age of 12 years and treatment with calcitriol 3 tb/day was started with a decline of alkaline phosphatase level from 1144 to 509 U/l. Two years ago he was diagnosed with renal microlitiasis and left tibial fracture. At present admission he presented with disarmonic short stature, H=149.4 cm (−4.14 SD), W=59 kg, macrocephaly, dental dystrophy and leg bowing. He was under chronic treatment with active vitamin D analog 2 tb/day. Laboratory tests revealed low phosphate (P=2 mg/dl), low 25-OH-vitamin D (19 ng/ml) and 1,25-(OH)²-vitamin D (13.2 pg/ml), normal serum and urinary calcium, normal PTH, high beta crosslaps. In order to diagnose hypophosphatemic rickets, serum FGF23 analysis was performed and it was elevated, but the genetic testing for hypophosphatemic rickets was not available. Because the patient had severe bone pain, a tibial fracture and intended to perform a corrective osteotomy we decided to start medical treatment with elemental phosphorus for 9–12 months, at least 3–6 months before surgery with strict monitoring of serum and urinary calcium and phosphate level, creatinine, alkaline phosphatase and serum PTH.

Conclusion. The key point of the case is the late diagnosis of hypophosphatemic rickets and the challenge in treating our patient in order to minimize the risks of combined treatment with calcitriol and phosphorus giving the fact that he was already diagnosed with nephromicrolitiasis.

KEYWORDS

Hypophosphatemic rickets, adulthood, treatment.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА У ВЗРОСЛЫХ

L.N. Cima¹, I.M. Lambrescu¹, L. Stejereanu¹,
L.M. Caracostea¹, C.G. Barbu^{1,2}, S. Fica^{1,2}

¹Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Бухарест, Румыния

²Elias Emergency Hospital, Бухарест, Румыния

Введение. Терапевтическое лечение гипофосфатемического рахита у взрослых направлено на уменьшение болей в костях, снижение степени остеомалиции, ускорение заживления переломов и хирургическое восстановление, однако врачи должны понимать, что иногда потенциальные риски могут превышать выгоду от лечения.

Клинический случай. Мы представляем случай 25-летнего мужчины, который был госпитализирован в наше отделение с жалобами на выраженные боли в костях. Из анамнеза, в возрасте 3 лет ему был поставлен диагноз рахит, по поводу чего получал лечение с витамином D и кальцием, без клинического ответа. Спустя 2 года была выполнена хирургическая коррекция вальгусной дефор-

мации бедренной кости. В связи с тем, что несмотря на высокие дозы витамина D, положительного клинического эффекта не отмечалось. В возрасте 12 лет пациенту был выставлен диагноз витамин D-резистентный рахит и назначено лечение кальцитриолом в дозе 3 таблетки в день, которое сопровождалось снижением уровня щелочной фосфатазы с 1144 до 509 МЕ/л. Два года назад пациенту выставлен диагноз почечный микролитиаз и перелом левой большеберцовой кости. На момент госпитализации в наше отделение у больного признаки дисгармоничного развития, рост — 149,4 см (−4,14 SD), масса тела — 59 кг, макроцефалия, стоматологическая дистрофия и деформация ног. Он находился на постоянной терапии активным витамином D в дозе 2 таблетки в сутки. По данным лабораторных тестов отмечается снижение уровня фосфора (P=2 мг/дл), 25-ОН-витамина D (19 нг/мл) и 1,25- (ОН) 2-витамина D (13,2 пг/мл), показатели кальция в сыворотке крови и моче в пределах нормы, паратгормон (PTH) в пределах нормы, повышенный уровень С-концевого телопептида коллагена I типа (b-CrossLaps). С целью диагностики гипофосфатемического рахита исследовали фактор роста фибробластов-23 (FGF23) в сыворотке крови, уровень которого оказался повышенным. К сожалению, генетическое тестирование гипофосфатемического рахита не было доступно. Учитывая выраженные боли в костях, перелом большеберцовой кости и необходимость в последующей корректирующей остеотомии, мы решили начать лечение с элементарного фосфора в течение 9–12 мес, не менее 3–6 мес до операции. Терапия проводится под строгим контролем уровня кальция в сыворотке крови и моче, а также показателей фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы и PTH сыворотки крови.

Выводы. Ключевым моментом в данном случае является поздняя диагностика гипофосфатемического рахита. Основной задачей в лечении этого пациента является минимизировать риск комбинированного лечения с кальцитриолом и фосфора, принимая во внимание тот факт, что выставлен диагноз нефролитиаз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гипофосфатемический рахит, взрослые, лечение.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662581-82

AUTOIMMUNE THYROIDITIS DUE TO TREATMENT WITH BETA INTERFERON-1B FOR MULTIPLE SCLEROSIS

M. Davitadze

V. Ivereli Endocrinology, Metabology, Dietology Center
«ENMEDIC», Tbilisi, Georgia

Introduction. Since introduction of IFN-β1b for treatment of multiple sclerosis (MS), it was identified that beta interferon-1b can induce multiple alterations in thyroid function; though thyroid dysfunction is generally subclinical and often transient. The frequency of biological thyroid dysfunction has been studied in patients treated with IFN-β1b and was evaluated between 8.3 and 33%. On the other hand, autoimmune thyroid disease, as well as other autoimmune diseases, can occur in MS patients not receiving interferon-β therapy. It is unclear

whether the occurrence of these diseases is increased in MS patients.

Case report. A 52-year-old female was diagnosed with a relapsing-remitting multiple sclerosis in 2012 in Lithuania. Beta interferon-1b was initiated. In 2014, after 2 years of treatment, the patient referred for evaluation of hyperthyroidism. Thyroid function tests revealed a TSH of 0.01 $\mu\text{IU/ml}$ (normal range: 0.27–4.2), fT4 of 7.3 pmol/L (normal range: 12.0–22.0) and with positive TPO and TG antibodies. The patient was commenced on carbimazole 60 mg daily. After a month, because of the high level of TSH (45.3 $\mu\text{IU/ml}$), the dose of carbimazole was roughly decreased to 5 mg daily. Since then the dose of carbimazole varied from 2.5 to 10 mg daily according to the TSH levels. In September 2015 patient attended our clinic. Thyroid function tests demonstrated a TSH of 5.12 $\mu\text{IU/ml}$ (normal range: 0.4–4.0), fT4 of 0.76 (normal range: 0.89–1.76) with positive TPO antibodies. An ultrasonographic study of the thyroid gland revealed multinodular goiter with decreased echogenicity. For the time being, patient was receiving 5 mg of carbimazole daily. The anti-thyroid drug was stopped and after 2 months the thyroid function tests were within normal ranges and, in addition, the patient showed no signs of either hypothyroidism or hyperthyroidism. Certainly, further follow-up of the thyroid function is required.

Conclusions. It is now not arguable that among patients treated with IFN- β 1b a thyroid dysfunction could be expected. This side effect is sometimes severe. Furthermore, MS itself may be an additional risk factor for developing an autoimmune thyroid disease. So it is crucial to systematically assess thyroid function in MS patients receiving IFN- β 1b for treatment.

KEYWORDS

Autoimmune thyroiditis, multiple sclerosis, beta interferon-1b.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ, РАЗВИВШИЙСЯ ВСЛЕДСТВИЕ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА β -ИНТЕРФЕРОНОМ-1b

М.З. Давитадзе

Центр эндокринологии, метабологии и диетологии им. В. Ивериели «ЭНМЕДИЦ», Тбилиси, Грузия

Введение. После того, как для лечения рассеянного склероза (MS) введен β -интерферон-1b, было установлено, что β -интерферон-1b может вызвать множественные изменения в функции щитовидной железы, хотя дис-

функция щитовидной железы, как правило, субклиническая и часто транзиторная. Частота дисфункции щитовидной железы была изучена у больных, получавших β -IFN-1b, и оценена между 8,3 и 33%. С другой стороны, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, а также другие аутоиммунные заболевания могут возникнуть у пациентов с РС, которые не получают β -IFN-1b для терапии. Пока до конца не выяснено, увеличено ли возникновение этих заболеваний у больных рассеянным склерозом.

Клинический случай. 52-летней женщине был поставлен диагноз рассеянного склероза с ремиттирующим течением в 2012 г. в Литве. С целью терапии был начат β -интерферон-1b. В 2014 г., через 2 года после лечения, пациентка была направлена для оценки гипертиреоза. Исследование тиреоидного статуса выявило ТТГ — 0,01 $\mu\text{IU/ml}$ ($N=0.27-4.2$), св.Т4 — 7,3 pmol/L ($N=12.0-22.0$) и положительный титр антител к ТПО и ТГ. Больной был назначен карбимазол 60 мг/сут. Через месяц из-за высокого показателя ТТГ (45,3 $\mu\text{IU/ml}$) дозу карбимазола резко снизили до 5 мг в день. С тех пор дневная доза карбимазола колебалась от 2,5 до 10 мг ежедневно в соответствии с уровнем ТТГ. В сентябре 2015 г. пациентка посетила нашу клинику. Исследование тиреоидного статуса выявило ТТГ — 5,12 $\mu\text{IU/ml}$ ($N=0.4-4.0$), св.Т4 — 0,76 pmol/L ($N=0.89-1.76$) с положительным титром антител к ТПО. Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило многоузловой зоб со сниженной эхогенностью. В то время пациентка принимала карбимазол 5 мг/сут. Анти-тиреоидный препарат был отменен и через 2 мес функциональные тесты щитовидной железы были в пределах нормы, а также не проявлялись признаки ни гипотиреоза, ни гипертиреоза. Несомненно, дальнейшее наблюдение функции щитовидной железы обязательно.

Выводы. На сегодняшний день уже бесспорен тот факт, что у пациентов, получавших β -интерферон-1b, возможно ожидать развитие дисфункции щитовидной железы. Этот побочный эффект иногда весьма серьезный. Более того, РС сам является дополнительным фактором для развития аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Таким образом, систематическое исследование функции щитовидной железы у пациентов с РС, получающих β -интерферон-1b для терапии, имеет решающее значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз, β -интерферон-1b.

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, **Лицензиар** автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** **неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступать на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, **Лицензиар** должен уведомить об этом **Лицензиата**.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

* Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно:

1. Архив патологии
2. Вестник оториноларингологии
3. Вестник офтальмологии
4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
5. Доказательная гастроэнтерология
6. Доказательная кардиология
7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко
8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
10. Клиническая дерматология и венерология
11. Лабораторная служба
12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
13. Проблемы репродукции
14. Проблемы эндокринологии
15. Профилактическая медицина
16. Российская ринология
17. Российская стоматология
18. Российский вестник акушера-гинеколога
19. Стоматология
20. Судебно-медицинская экспертиза
21. Терапевтический архив
22. Флебология
23. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова
24. Эндоскопическая хирургия.