**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

**Аналитический обзор о НИР, выполненных к 31 декабря 2012 г.,**

 **в рамках комплексной проблемы «Эндокринология»**

В 2012 году Научным советом по эндокринологии и входящими в его состав тремя проблемными комиссиями проводились научные исследования по приоритетным направлениям эндокринологии. В ходе исследований получены результаты, имеющие важное значение для фундаментальной и практической медицины.

# Проблемная комиссия 28.01

# «Гормональная регуляция процессов жизнедеятельности в норме и патологии»

Впервые в России подтверждена теория о том, что генетически обусловленное состояние рецепторов витамина D ассоциировано с развитием атерогенной дислипидемиии. Полученные в ходе исследования результаты и степень корреляционных связей позволили обозначить не только дефицит витамина D, но и состояние его рецептора как дополнительных факторов риска развития метаболических болезней. Получены новые данные о распространенности недостатка и дефицита витамина D у детей и взрослых, проживающих в Санкт-Петербурге, а также подтверждена теория о существовании взаимосвязи между низким уровнем витамина D и риском развития внескелетных метаболических болезней (ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия). (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

Впервые в России проведено комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и роли некоторых генетических предикторов (полиморфизма Thr92Ala гена дейодиназы 2 типа и полиморфизма Gly389Arg бета1-адренорецептора) при тиреотоксикозе. Помимо ранее полученных данных о характере морфофункциональных изменений миокарда при тиреотоксикозе, установлено, что генотип по полиморфизму Thr92Alaявляется сильным прогностическим фактором не только развития тиреотоксической кардиопатии, но и определяет риск развития болезни Грейвса и формирования ремиссии. Было установлено, что генотип по полиморфизму Thr92Ala гена дейодиназы 2 типа влияет как на риск развития болезни Грейвса, так и на клиническое течение болезни Грейвса (объем щитовидной железы и уровень свободного трийодтиронина были достоверно выше у пациентов с генотипом ТТ по сравнению с другими генотипами и на вероятность формирования ремиссии, которая выше у носителей аллеля А. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

**Проблемная комиссия 28.02**

# «Клиника, диагностика и лечение эндокринных заболеваний»

1. **Сахарный диабет**

Установлено, что развитие хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) детерминировано генетически и ассоциировано с полиморфизмом *ecNOS4a/4b* гена *NOS3*, кодирующего один из основных факторов эндотелия – оксида азота, осуществляющего функцию вазопротекции. Выявлено, что носительство аллеля *4a* и генотипа *4a/4a* оказывают предрасполагающее влияние на развитие ХБП при СД 2 типа с двукратным повышением риска развития патологии (*OR*=2,2, доверительный интервал (ДИ 95%) = 1,35-3,58), и напротив, носительство аллеля *4b* и генотипа *4b/4b* выступают в качестве защитных факторов (*OR*=0,45, ДИ 95% = 0,28-0,74). Исследование генетической предрасположенности к ХБП у пациентов с СД 2 типа проведено впервые в Российской Федерации. Данные о распределении частот встречаемости генетических маркеров у конкретного индивидуума позволяют оценить вероятность развития патологии у носителей определенных аллелей и/или генотипов и прогнозировать ее риск. Применение молекулярно-генетических методов обследования у больных сахарным диабетом в перспективе позволит выявлять лиц с повышенным риском диабетического поражения почек на доклиническом этапе, т.е. до развития патологии, когда принципиально возможно предотвратить ее развитие или замедлить прогрессирование посредством направленной профилактики в группе высокого риска. При этом исследование генетических маркеров проводится однократно, так как генотип дискретен и не меняется в течение жизни пациента, что позволит в десятки раз сократить экономические затраты за счет предупреждения развития терминальных стадий патологии почек. (II A, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые в России в рамках разработки и внедрения оптимальных методов оценки функционального состояния миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа показана эффективность использования метода Strain rate в покое с определением уровня лактата в крови в покое, на пике физической нагрузки и в период восстановления. Метод Strain rate – наиболее перспективный эхокардиографический метод в изучении систолической и диастолической функций левого желудочка. Возможность оценки методом Strain, происходящих в систолу регионарных деформаций левого желудочка, позволяет выявить нарушения сократимости на ранних стадиях развития сердечной недостаточности. У больных сахарным диабетом 2 типа выявлена взаимосвязь уровня лактата на пике физической нагрузки с выраженностью функциональных показателей миокарда левого желудочка, оцененных с помощью метода Strain rate. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пиковые показатели продольной сократимости и расслабления миокарда левого желудочка отражают выраженность функционального резерва у больных сахарного диабета 2 типа и таким образом, могут рассматриваться в качестве ранних показателей сердечно-сосудистого прогноза у этих больных. (II А, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые в России проведена оценка церебрального перфузионного резерва (ЦПР) как маркёра поражения сосудистого бассейна головного мозга у молодых больных с с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), определена взаимосвязь между развитием церебральной и почечной ангиопатиями. Исследование позволило оценить особенности кровотока в СМА у больных с длительностью сахарного диабета более 5 лет. Церебральная сосудистая патология у больных с СД1 характеризуется нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и более выраженным снижением церебрального перфузионного резерва у лиц, имеющих микрососудистые осложнения. Показатели пробы с реактивной гиперемией помимо оценки эндотелиальной функции могут быть использованы для формирования групп риска прогрессирования микрососудистых осложнений СД1. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые России показано, что проведение пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии может использоваться не только для оценки эндотелиальной функции, но также для оценки риска прогрессирования ангиопатий у молодых больных с СД1. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые России проведен анализ тромбоцитарного гемостаза у больных с СД1 с учётом показателей гликемии на момент исследования. Показаны особенности агрегационной активности тромбоцитов у больных с артериальной гипертонией и дислипидемией. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

В рамках темы «Государственный регистр диабета РФ – как основная информационно-аналитическая платформа для анализа основных эпидемиологических показателей хронических неинфекционных заболеваний и оценки качества оказания лечебно-профилактической помощи в регионах РФ» выполнено скрининговое эпидемиологическое кросс-секционное и ретроспективное исследование распространенности хронических осложнений и контроля уровня компенсации у пациентов с СД 1 и 2 типа, проживающих в Московской области. Проведение данного исследования было обусловлено необходимостью выявления динамики показателей эффективности лечебно-диагностической помощи больным СД в Московской области. Полученные данные скрининга позволили сделать следующие выводы:

* Уровень качества лечебно-профилактической помощи в Московской области оценивается как удовлетворительный, но требует принятия дополнительных мер по организации и развитию системы диабетологической помощи.
* Следует обратить внимание на вопросы подготовки врачей и среднего медперсонала в плане более широкого и эффективного обучения больных СД.
* Сравнительный анализ показал, что уровень распространенности основных сосудистых осложнений выявленный при скрининге выше, чем регистрируемый. Однако, уровень оказания офтальмологической помощи больным с СД в 2012 году необходимо расценивать как положительный.
* Учитывая, что контроль компенсации СД по уровню гликированного НвА1с у пациентов с СД 1 и 2 типа проводится в недостаточном объеме, следует обратить особое внимание на решение этой проблемы.
* Проведение повторных скрининговых обследований пациентов с СД 2 типа в условиях одного региона, целесообразно и ведет к стабилизации и регрессу макросоудистых осложнений. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые выявлено, что синдром диспепсии у больных сахарным диабетом 2 типа, который нельзя объяснить самостоятельной органической патологией желудочно-кишечного тракта, проявляется дискинетическим вариантом, независимо от инфицированности Helicobacter pylori. Выявлена ассоциация синдрома диспепсии с длительностью основного заболевания, степенью декомпенсации углеводного обмена, наличием осложнений, а именно диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, ишемической болезни сердца, что позволяет рассматривать синдром диспепсии как одно из проявлений сахарного диабета 2 типа. Обнаружено, что у больных сахарным диабетом 2 типа имеется вегетативная дисфункция, наиболее выраженная при наличии синдрома диспепсии вне зависимости от его генеза. Среди больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом диспепсии, обусловленным органической патологией ЖКТ, как и среди пациентов с функциональной диспепсией, преобладают лица с высокой общей тревожностью. Независимо от генеза диспепсии качество жизни больных сахарным диабетом 2 типа снижено по большинству шкал и зависит от возраста, пола, длительности сахарного диабета, наличия диабетических осложнений, уровня общей тревожности и вегетативной дисфункции. (II, В, ГБОУ ВПО НовосибГМУ МЗ РФ)

Изучено содержание инсулина, лептина, резистина, С-реактивного белка и метанефрина у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания и разным уровнем артериального давления. На основании проведенных исследований выявлено воздействие инсулинорезистентности на формирование артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа. Выделен комплекс факторов, оказывающих воздействие на процесс ремоделирования миокарда при сахарном диабете 2 типа: инсулинорезистентность, гиперлептинемия и гиперрезистинемия. (II, В, ГБОУ ВПО СамГМУ)

Впервые в России проведено исследование кардиопротективных свойств сахароснижающих препаратов, в частности метформина в экспериментальной модели, подтвердившей активацию АМФ-активируемой протеинкиназы в миокарде и эндотелиальных клетках на фоне введения метформина. Проведено клиническое исследование среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ИБС, которым выполнялось аорто-коронарное шунтирование. В ходе данного исследования не было получено достоверное разницы в течении раннего послеоперационного периода и уровне маркеров повреждения миокарда и экспрессии АМФ-киназы в миоцитах в зависимости от предшествовавшей терапии метформином. Показано, что метформин может расцениваться как вспомогательный препарат для осуществления кардиопротекции в терапии пациентов с СД и ИБС. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им.

 В.А. Алмазова)

Впервые в России проведены исследования по изучению нефропротективных свойств различных групп пероральных сахароснижающих препаратов (бигуаниды, ингибиторы дипептидил пептидазы 4). В ходе исследований на экспериментальной модели диабетической нефропатии (у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом после односторонней нефрэктомии) и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа планируется оценить влияние метформина и вилдаглиптина на динамику новых чувствительных мочевых и сывороточных маркёров повреждения и фиброзирования почек (NGAL/липокалин 2, L-FABP (печёночная форма белка, связывающего жирные кислоты),цистатин С,коллаген IV типа и др.) и уточнить роль АМФ-активируемой протеинкиназы – сверхчувствительного клеточного энергетического сенсора - в патогенезе поражения почек при сахарном диабете. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

Изучены особенности течения и прогноз нефатального острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Выявлены ассоциированные с СД 2 типа факторы, отягощающие течение подострого периода острого ИМ у больных, переживших острый период ИМ, а также параметры, влияющие на отдаленный прогноз и предложены пути оптимизации ведения этих больных. Впервые установлено, что больные ОИМ в сочетании с СД 2 типа имеют более низкие показатели в-адренорецепции мембран эритроцитов, чем больные ОИМ без сопутствующего СД 2 типа. Это свидетельствует о повышенной чувствительности клеточных рецепторов к катехоламинам, что ассоциировано с утяжелением острого ИМ в виде значимо большей частоты аритмий, усугублением нарушения сократительной функции миокарда в остром периоде и худшим ее восстановлением к концу стационарного периода лечения.Комплексная оценка клинических инструментальных и метаболических показателей у больных ИМ и СД 2 типа позволило вывить группы пациентов с высоким риском нежелательных осложнений подострого периода ИМ, что может помочь в улучшении оказания медицинской помощи данной категории больных. Изучение в-адренорецепции мембран помогло в выявлении групп больных, отличающихся повышенной чувствительностью эндогенного влияния катехоламинов, ассоциированной с высоким риском осложнений подострого периода ИМ в виде аритмий как прогностически неблагоприятного фактора, и худшим потенциалом восстановления систолической функции левого желудочка, а также способствовало правильному титрованию дозы в-адреноблокаторов. Оценка уровня HbA1c при госпитализации позволило прогнозировать тяжесть течения ИМ; отклонения в его показателях >8,9 и <7% ассоциировались с большей частотой максимального, IV класса тяжести ИМ, сниженной фракции выброса и ранней постинфарктной стенокардии. (II В, ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ)

Впервые представлено отягощающее влияние СД 2 типа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, проявляющееся в интенсивности симптоматики, частоте обострений, выраженности лабораторных показателей воспаления и тяжести нарушений ФВД. Установлены различия в состоянии микрофлоры нижних дыхательных путей у больных ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 типа. Показано влияние декомпенсации углеводного обмена на выраженность воспалительных сдвигов и вентиляционных нарушений у больных с сочетанием ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, и СД 2 типа. Установлено, что у больных ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, при наличии СД 2 типа в большей степени выражены нарушения жирового обмена, которые ассоциируются с утяжелением нарушений ФВД и определяют более высокий кардиоваскулярный риск. Показана существенная роль СД 2 типа как отягощающего фактора течения ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, и обоснована необходимость раннего выявления диабета при профилактических осмотрах. Доказана зависимость выраженности воспаления и нарушений ФВД у больных ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, и СД 2 типа от уровня гипергликемии, и показана необходимость оптимизации гликемического контроля у этой категории пациентов. (II В, ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ)

Впервые дан сравнительный анализ содержания биохимических компонентов сыворотки крови и ротовой жидкости. При этом установлено, что уровни анализируемых биохимических показателей ротовой жидкости больных сахарным диабетом 2 типа оказались достоверно выше, чем у здоровых людей. Показана тесная взаимосвязь протекания биохимических процессов в сыворотке и ротовой жидкости. Впервые при анализе ротовой жидкости дана оценка интенсивности свободнорадикальных процессов в норме и у больных сахарным диабетом 2 типа. Установлено развитие окислительного процесса с выраженным повышением уровней продуктов ПОЛ. Актуальность данного исследования продиктована необходимостью получения базы для клинико-лабораторной диагностики с целью развития превентивной, предиктивной, персонализированной медицины на основе использования для аналитических целей ротовой жидкости. Полученные результаты дополняют имеющиеся данные по особенностям протекания биохимических процессов в ротовой жидкости и сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа. (II В, ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ)

1. **Щитовидная железа**

Завершено исследование, поставленной целью которого было улучшение клинических и функциональных исходов эндокринной офтальмопатии В результате исследования определены:

* диагностическая значимость клинических и инструментальных методов исследования для оценки активности и тяжести процесса в орбитах;
* клинические, инструментальные, иммунологические критерии прогноза вероятности развития и ухудшения течения эндокринной офтальмопатии при диффузном токсическом зобе и оценки эффективности ее лечения;
* основные конструктивные показатели: клинические, иммунологические, томографические показатели активности и тяжести эндокринной офтальмопатии.

Разработан протокол мультиспиральной компьютерной томографии орбит с референсными значениями которые можно использовать на любом томографе. Опубликована монография “Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия”, в которой освещены основные результаты работы. Внедрение в практику критериев ранней диагностики ЭОП и визуализации орбитальных тканей позволят улучшить качество жизни пациента и предупредить развитие осложнений. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые показано, что бронхиальная астма (БА) имеет клинические особенности течения в зависимости от структурного и функционального состояния щитовидной железы с наиболее тяжелым и трудно контролируемым течением на фоне тиреотоксикоза. Структурные и функциональные изменения щитовидной железы влияют на иммунный статус больных бронхиальной астмой с сочетанной патологией, что проявляется выраженным сдвигом Th1-Th2 баланса в сторону провоспалительных цитокинов. Изменение функции внешнего дыхания у больных с патологией щитовидной железы характеризуется сочетанием нарушений рестриктивного и обструктивного типов с наибольшей выраженностью у больных с тиреотоксикозом. Впервые показано, что контроль над течением БА у больных на фоне тиреотоксикоза достигается большими дозами системных глюкокортикоидов, приводящих к гормонозависимости, тогда как у больных на фоне гипотиреоза контроль достигается короткими курсами и меньшими дозами системных глюкокортикоидов, не приводящих к гормонозависимости. Предложены рекомендации по выявлению патологии щитовидной железы при атипичном течении БА. Впервые разработан алгоритм ведения больных БА в сочетании с патологией щитовидной железы. (II, В, ГБОУ ВПО НовосибГМУ МЗ РФ)

1. **Гормонально-активные и неактивные опухоли эндокринной системы, прогнозирование результатов оперативного лечения, вопросы реабилитации**

Впервые на большом количестве наблюдений дана всесторонняя оценка информативности и диагностических возможностей определения свободного кортизола в слюне методом электрохемилюминисцентного анализа (ЭХЛА), а также определена необходимая кратность исследований и комбинация диагностических тестов для выявления эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением или избыточной массой тела. В результате исследования были разработаны:

* интервал нормальных значений свободного кортизола в слюне, измеренного автоматизированным методом у здоровых добровольцев (0,5-9,4нмоль/л);
* оптимальная точка разделения уровня кортизола в вечерней слюне 9,4 нмоль/л, которая позволяет дифференцировать эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением с чувствительностью 84.4% (95% ДИ 71.2-92.2), специфичностью 92.3% (95% ДИ 84.2-96.4);
* алгоритм для диагностики пациентов с подозрением на эндогенный гиперкортицизм. Согласно разработанному алгоритму оптимально начать обследование с определения уровня свобоного кортизола в слюне методом ЭХЛА на автоматизированной системе и проведения малой пробы с дексаметазоном, так как совместное применение этих тестов позволяет добиться максимальной чувствительности и специфичности. При дискордантном результате пациентов рекомендуется дополнительно обследовать с использованием сбора суточной мочи на свободный кортизол, определения кортизола в сыворотке крови в вечернее время. Установление этиологии эндогенного гиперкортицизма возможно и оправдано только после окончательного подтверждения эндогенного гиперкортицизма.

Таким образом, определение кортизола в слюне методом ЭХЛА имеет технические преимущества: легко выполнимо, быстро, не нужно накапливать образцы для оптимизации использования набора реактивов, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, сопоставимой с другими методами диагностики эндогенного гиперкортицизма. Сочетание двух методов кортизол в слюне (ЭХЛА) и малой пробы с дексаметазоном позволяет оптимизировать диагностику. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые в России проведено изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей гипофиза, а также особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при этих заболеваниях. За прошедший период выполнена оценка экспрессии рецепторов к соматостатину и допамину в 45 опухолях гипофиза, включая гормон-роста продуцирующие аденомы, пролактиномы, АКТГ-продуцирующие аденомы и гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Для оценки факторов сердечно-сосудистого риска больным с акромегалией проводилось комплексное обследование, включающее полисомнографию, суточное мониторирование АД, исследование экскреции метанефринов с мочой, оценку скорости проведения пульсовой волны. Внедрена методика совместного проведения кардиопульмонального теста со стресс-ЭХОКГ для оценки работы сердца во время физической нагрузке у больных с акромегалией. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

Проводится работа по изучению клинико-генетических аспектов у пациентов с семейными формами аденом гипофиза и пациентов с акромегалией в дебюте заболевания до 35 лет. Выявленные в исследовании семейные аденомы гипофиза имеют мутации в гене *AIP*. Изменения в последовательности гена *AIP* также обнаружены и при спорадических случаях акромегалии у пациентов, дебют заболевания которых пришелся на возраст до 35 лет. В то же время мутации гена *AIP*, как показано на большой кагорте людей без патологии гипофиза, связаны с более высоким риском рака кишечника, что может быть одним из проявлений внегипофизарного влияния мутации этого гена. Требуются дальнейшие исследования данной когорты пациентов для создания научно обоснованных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике и лечению данной патологии. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Используя гистологический и иммуногистохимический (ИГХ) методы, были проанализированы клинические и морфологические особенности пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, резистентных к лечению агонистами дофамина. В результате исследования было выявлено, что у пациентов с резистентными пролактиномами чаще диагностированы макроаденомы. Оперативное лечение эффективно в 35,5 % случаев. Можно предположить, что резистентность к лечению агонистами дофамина связана с низкой экспрессией дофаминовых рецепторов в клетках удаленных аденом; низкая экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 и 5 типов у этих больных, возможно, свидетельствует о неэффективности терапии аналогами соматостатина. Тамоксифен может приводить к снижению уровня пролактина крови, но не позволяет достигнуть ремиссии заболевания. Полученные при ИГХ, данные об экспрессии в ткани пролактином соматостатиновых рецепторов 1-5 подтипов, эстрогеновых рецепторов позволят существенно приблизиться к понимаю причин развития резистентности, а также послужат основой для определения принципиально новых возможностей консервативного лечения пролактином, резистентных к терапии агонистами дофамина. (II А, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Дана оценка риска развития и состава водно-электролитных расстройств у пациентов после трансназальной аденомэктомии по поводу аденом гипофиза. Установлено, что после хирургического лечения у пациентов с кортикотропиномой водно-электролитные нарушения отмечались достоверно чаще по сравнению с пациентами с соматотропиномой и центральный несахарный диабет реже носил транзиторный характер. Таким образом наличие АКТГ- продуцирующей аденомы и интраоперационное повреждение гипофиза может быть расценено как фактор риска развития водно-электролитных нарушений. При этом размер аденомы, повторное оперативное вмешательство, наличие ремиссии или сопутствующий гипопитуитаризм не влияют на частоту развития водно-электролитных нарушений в послеоперационном периоде. Таким образом, учитывая высокую распространенность водно-электролитных нарушений после нейрохирургических операций, рост числа проводимых операций, в том числе и при аденомах гипофиза, необходимо дальнейшее изучение и разработка алгоритмов по ранней дифференциальной диагностики и ведения пациентов с водно-электролитными расстройствами после оперативных вмешательств на головном мозге с использованием современных и экономичных методов. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

1. **Репродуктивная система**

Впервые в России стартовали новые научные исследования, имеющие целью установление риска гестационного диабета и формирование рекомендаций, направленных на его профилактику среди беременных с высоким метаболическим риском. У беременных проводится поиск новых биомаркеров, предсказывающих риск развития гестационного сахарного диабета, и разработка способов его профилактики в группах высокого риска. На основании сопоставления показателей инсулинорезистентности, витамина Д и гормонов жировой ткани в I триместре беременности с результатами глюкозотолерантного теста предполагается выявить ранние маркеры гестационного диабета. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

Разработан «Способ прогноза гипертензионных осложнений беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом». С помощью вычисления разработанного прогностического индекса, учитывающего полиморфизм генов ангиотензиногена, ангиотензина II, синтазы окиси азота, возраст беременной, ее индекс массы тела, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие в анамнезе крупного, оценить степень риска развития гипертензионных осложнений при беременности. Эффективность прогностического индекса составляет 75%. Результаты могут быть использованы в практической работе врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, эндокринологов, врачей семейной практики, в учебном процессе медицинских вузов. (I, В, ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ)

В работе у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) были получены данные, которые обосновывают необходимость мониторинга факторов СС-риска у всех женщин с СПКЯ для их своевременной коррекции путем модификации образа жизни, назначения сенситайзеров инсулина и других препаратов при необходимости. Выявленные нами разные метаболические варианты СПКЯ могут быть полезны в разработке алгоритмов терапии этих пациенток. Разные варианты динамики глюкозы и инсулина в ходе ОГТТ отражают многообразие возможных дефектов пострецепторного действия инсулина в субпопуляции женщин с СПКЯ. Необходимы дальнейшие исследования для изучения ассоциаций между метаболизмом и клиникой СПКЯ, разработки эффективных направлений лечения и профилактики синдрома в популяции Северо-Западного региона. Дальнейшими направлениями данного исследования являются: разработка алгоритмов коррекции метаболических нарушений у женщин с СПКЯ; изучение клинических проявлений СПКЯ в зависимости от вариантов нарушения углеводного метаболизма; выявление и изучение факторов, ассоциированных с неудовлетворительными результатами лечения этих пациенток и с сохраняющейся ановуляторной дисфункцией яичников на фоне коррекции нарушений метаболизма. (III, В, ГБОУ ВПО СеверныйГМУ МЗ РФ)

1. **Системные заболевания**

В рамках темы «механизмы формирования остеопенического синдрома, в том числе ятрогенные» оценено состояние кальциевого обмена и минеральная плотность костной ткани, а также изучены механизмы формирования остеопенического синдрома у пациентов с морбидным ожирением (МО) и больных, перенесших билиопанкреатическое шунтирование (БПШ). Отмечена более высокая встречаемость дефицита витамина D среди больных МО по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Обследование пациентов, перенесших БПШ, продемонстрировало высокую частоту вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося в отдаленные сроки после операции. Изменения максимальной плотности костной ткани в группе оперированных пациентов (по сравнению с группой МО) имеют более тяжёлый характер (вплоть до развития остеомаляции) и, помимо дефицита витамина Д, в ряде случаев сочетаются с вторичным гиперпаратиреозом. На основании полученных данных можно заключить, что назначение стандартных поливитаминно-минеральных комплексов и препаратов, содержащих витамин D и кальций в профилактических дозах, далеко не всегда является достаточным, что требует пристального медицинского внимания и своевременной коррекции терапии для предупреждения развития необратимых костно-метаболических нарушений, ведущих к инвалидизации больных. Таким образом, изучение метаболических аспектов, в частности - особенностей обмена кальция на фоне морбидного ожирения и после проведения билиопанкреатического шунтирования, - актуальное и перспективное научное направление. Полученные результаты и современные представления о патогенетических механизмах происходящих изменений станут основой для алгоритмов обследования и послеоперационной реабилитации данной когорты больных. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Проведено углубленное исследование вклада факторов риска, в том числе генетических, в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин в 5 крупных регионах на базе профильных научных центров. В настоящее время заканчивается исследование медикаментозных и немедикаментозных подходов к терапии больных абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, оценки физической работоспособности и степени изменения композиции тела на фоне терапии низкокалорийной диетой и воздействия физических тренировок у пациентов с абдоминальным ожирением (проспективное наблюдение). Установлены пороговые уровни физической активности и пороговые значения снижения калорийности пищи и потребления жиров, достаточные для предупреждения или регрессирования проявлений метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

Впервые в России представлена подробная оценка нарушений углеводного обмена у больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от характера базисной терапии глюкокортикостероидами. Установлена частота ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета (СД) у больных бронхиальной астмой, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды.Установлено негативное влияние длительного высокодозового лечения ингаляционными глюкокортикостероидами на состояние углеводного обмена и другие метаболические процессы. Впервые введен сравнительный анализ влияния на углеводный обмен и другие метаболические показатели разных ингаляционных препаратов (беклометазона, дипропионата, будесонида и флуктиказона), используемых при базисной терапии БА. Для комплексной оценки различных гормонально-метаболических сдвигов впервые использовано определение индекса метаболических нарушений (ИМН), что позволило выявить общность патогенетических звеньев формирования висцерального ожирения, нарушений углеводного и липидного обмена у больных БА на фоне базисной терапии ИГКС.Определена ведущая роль инсулинорезистентности в формировании сахарного диабета и метаболического синдрома у больных БА, получающих ИГКС.Впервые обосновано обязательное включение определения постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина в перечень методов выявления СД у больных БА. (II, В, ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ)

Впервые в России проведено изучение наиболее характерных особенностей ремоделирования левого желудочка, развития процеcсов фиброза миокарда у больных абдоминальным ожирением. Разрабатываются алгоритмы диагностики ранних проявлений сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с абдоминальным ожирением и тактики ведения данной группы больных. Изучена распространенность, механизмы развития, методы ранней диагностики, прогностическое значение и способы профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений у больных метаболическим синдромом. Установлена роль эндогенной каннабиноидной системы в развитии когнитивных нарушений у больных и метаболическим синдромом. Разработан метод ранней диагностики когнитивных нарушений у боьных метаболическим синдромом. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)

1. **Гормоны и долголетие**

Разработана медицинская технология «Способ формирования группы риска по развитию менопаузального метаболического синдрома у женщин 45 – 55 лет». Данная технология позволяет с помощью вычисления прогностического индекса на основании клинико-анамнестических данных, причины менопаузы, оценки динамики массы тела, состояния углеводного обмена и наличия патологии щитовидной железы выявить группу риска по развитию менопаузального метаболического синдрома среди женщин 45 – 55 лет и своевременно выбрать наиболее оптимальную тактику профилактики, ранней диагностики и лечения ассоциированных с метаболическим синдромом нарушений. Эффективность прогностического индекса составляет 80,4 %. Медицинская технология предназначена для врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, эндокринологов, врачей семейной практики и может быть рекомендована к использованию в научно-исследовательских институтах, стационарных и амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях, в учебном процессе медицинских вузов. Рекомендуемый уровень использования медицинской технологии – республиканский. (III, В, ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ)

# Проблемная комиссии 28.03

# «Эндокринология растущего организма. Диагностика, лечение и профилактика эндокринных заболеваний у детей»

Проводится работа по изучению молекулярно-генетических аспектов клинического полиморфизма ожирения и гиперинсулинизма у детей и подростков. Исследованы особенности экспрессии генов *ADIPOQ,PBEF1,PPARG1, PPARG2* и *CNR1* в висцеральной и подкожной жировой ткани у детей с нормальной массой тела, избытком массы тела и ожирением. Изучены клинические, гормональные, молекулярно-генетические и морфологические особенности ВГИ в большой группе пациентов. В результате исследования впервыеопределена взаимосвязь между уровнем экспрессии генов в жировой ткани, содержанием адипокинов сыворотки крови, а также между этими показателями и основными антропометрическими индексами и степенью полового развития. Определена взаимосвязь между содержанием адипокинов сыворотки крови и метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением. Исследованы особенности экспрессии генов адипонектина, висфатина, рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом гамма 1 и 2 типов и каннабиноидных рецепторов 1 типа в жировой ткани. Анализ репрезентативной выборки позволил установить корреляционные взаимосвязи генотип-фенотип у пациентов с ВГИ. Получены данные о содержании адипокинов в крови у здоровых детей в зависимости от возраста, антропометрических показателей и степени полового развития. Определена клиническая значимость исследования адипокинов сыворотки крови у детей и подростков, как маркеров метаболических осложнений, ассоциированных с ожирением. Разработана методика определения уровня экспрессии генов в висцеральной и подкожной жировой ткани. Разработаны и внедрены в практику оптимизированные схемы диагностики и лечения больных с ВГИ, включающие проведение молекулярно-генетических исследований генов *KCNJ11* и *ABCC8* с целью выявления фокальных форм. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

В рамках темы «совершенствование дифференциальной диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников, оптимизация терапии больных различного возраста с учетом формы заболевания, профилактик рождения детей с классическими формами заболевания путем обследования семейной пары» создана база данных пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы из различных регионов Российской Федерации. Пациентам, включенным в базу данных было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *CYP21* методом аллель-специфической ПЦР. Был проведен анализ частоты встречаемости распространенных мутаций гена *CYP21* в различных этнических группах и регионах РФ. Выявлены различия в частоте встречаемости самых распространенных мутаций в гене *CYP21* в различных популяциях. Проведенные молекулярно-генетические исследования являются основой для пренатальной диагностики заболевания в семьях, имеющих больных детей. Обследование семей, имеющих пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы и создание базы данных мутаций гена *CYP21* позволяет эффективно проводить генетическое консультирование и пренатальную диагностику по желанию родителей. Проведена оценка эффективности дополнительных методов терапии препаратами гормона роста и пролонгированных аналогов люлиберина у пациентов с ВДКН. Показано положительное влияние данных препаратов в дополнение к стандартной схеме терапии в отношении ростового прогноза.

На фоне двух лет терапии наблюдается статистически значимое увеличение конечного прогнозируемого роста на 13 см по сравнению с исходными показателями, и на 11см по сравнению с показателями контрольной группы. Продолжается создание базы данных пациентов с ВДКН с включением новых регионов РФ. Планируется оценка репродуктивного здоровья пациентов с ВДКН с целью оптимизации методов терапии. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые в России установлены гено-фенотипические корреляции у больных с DIDMOAD-синдромом между тяжестью мутации в гене Вольфрамина и тяжестью клинических проявлений синдрома. Результаты позволяют прогнозировать тяжесть течения DIDMOAD-синдрома и проводить своевременные и адекватные профилактические мероприятия. (II В, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ)

Впервые в России проведено изучение клинико-лабораторных характеристик моногенного сахарного диабета и установление его вклада в структуру заболеваемости сахарным диабетом у детей. У детей с моногенными нарушениями секреции инсулина (неонатальным диабетом и врожденным гиперинсулинизмом) проводили генетическое тестирование методом двунаправленного прямого секвенирования генов АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11, ABCC8*). Установлена ранее неописанная мутация в гене *KCNJ11* (*Y330H*) у ребенка с неонатальным диабетом, фенотипическими особенностями которого явились высокая вариабельность гликемии, неврологические проявления, расцененные как iDEND-синдром, резистентность к терапии препаратами сульфонилмочевины. Осуществляется изучение особенностей течения врожденного гиперинсулинизма у детей. Установлены различия экспрессии соматостатиновых и GLP-1 рецепторов при разных вариантах заболевания. (II А, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова)