

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 7



© И.И. Бармина*

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава РФ, Москва, Россия

В данном выпуске новостей репродуктивной медицины представлены актуальные исследования и результаты обзоров и метаанализов по изучению и инновационным методикам лечения заболеваний репродуктивной системы, изложенные в ведущих международных периодических изданиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденные пороки сердца и ВРТ; врожденные пороки развития и ВРТ; витамины и микронутриенты при беременности; возраст менархе; синдром Тернера.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 7

© Irina I. Barmina*

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

This issue of reproductive medicine news presents current research and data from reviews and meta-analyses on the study and innovative methods of treating diseases of the reproductive system, presented in leading international periodicals.

KEYWORDS: congenital heart defects and ART; congenital malformations and ART; vitamins and trace elements during pregnancy; age of menarche; Turner syndrome.

РАЗДЕЛ 1. ИССЛЕДОВАНИЕ CONARTAS

В 2008 г. стартовало исследование CoNARTaS (The Committee of Nordic ART and Safety), направленное на изучение здоровья детей, появившихся на свет с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также на анализ безопасности этих методов [1].

Основная задача исследования — сформировать самую большую в мире базу данных детей, рожденных с помощью ВРТ, и обеспечить долгосрочное наблюдение за их развитием. Планировалось изучить возможные риски, связанные с нарушениями в период полового созревания, психическими и неврологическими отклонениями, проблемами репродуктивного и материнского здоровья, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими состояниями, такими как диабет.

Нам хотелось бы представить вашему вниманию ряд уже вышедших публикаций, резюмирующих накопленные в ходе исследования данные по различным аспектам здоровья детей после ВРТ.

А. Врожденные пороки сердца у детей, рожденных в результате применения ЭКО

В сентябре 2024 г. в журнале *European Heart Journal* были опубликованы результаты исследования CoNARTaS, посвященного оценке риска развития врожденных пороков сердца (ВПС) у детей, появившихся на свет с помощью ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [2].

В исследовании участвовали 7 747 637 детей, рожденных в Дании (в период с 1994 по 2014 гг.), Финляндии

(с 1990 по 2014 гг.), Норвегии (с 1984 по 2015 гг.) и Швеции (с 1987 по 2015 гг.). Из них 171 735 детей были зачаты с помощью ВРТ.

Данные национальных регистров ВРТ и медицинских регистров рождений были сопоставлены с данными других регистров здоровья и населения. Исходами были основные ВПС, тяжелые ВПС и 10 выбранных основных ИБС, диагностированных пренатально или до 1 года (Дания, Финляндия и Швеция) и пренатально или при рождении (Норвегия). Связь между ВРТ и ВПС оценивалась с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с поправкой на имеющиеся искажающие факторы.

Основные ВПС были выявлены у 3159 детей, родившихся после ВРТ (1,84%), и у 86 824 детей, родившихся после естественного зачатия [1,15%; скорректированное отношение шансов (**adjusted odds ratio** — AOR) 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,41]. Риск был самым высоким при множественных заболеваниях, независимо от метода зачатия. Тяжелые ВПС были выявлены у 594 детей, родившихся после ВРТ (0,35%), и у 19 375 детей, родившихся после естественного зачатия (0,26%; AOR 1,30; 95% ДИ 1,20–1,42). Риск был одинаковым между ИКСИ и ЭКО, а также между переносом замороженных и свежих эмбрионов.

Дети, рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, чаще страдают от врожденных пороков сердца. Это редкие, но тяжелые заболевания. Тем не менее абсолютные риски для таких детей невелики и частично связаны с многоплодной беременностью, которая чаще встречается при использовании ВРТ.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Б. Нарушение полового развития детей из одноплодных беременностей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), были изучены в рамках исследования, проведенного группой CoNARTaS на базе Северного регистра

В исследование включили 122 321 ребенка от одноплодной беременности, зачатого с помощью ВРТ, и 6 576 410, зачатых естественным путем, родившихся в Дании (1994–2014 гг.), Финляндии (1990–2014 гг.), Норвегии (2002–2015 гг.) и Швеции (1985–2015 гг.) [3]. Нарушения полового созревания были определены с использованием кодов Международной классификации болезней и связанных со здоровьем (МКБ)-9/МКБ-10 и классифицированы по следующим группам: позднее половое созревание (6268/E30.0), раннее половое созревание (2591 и 2958/E30.1 и E30.8) и неуточненные расстройства (V212 и V579/E30.9 и Z00.3, а также Z51.80 для Финляндии). Результаты регрессии Кокса были скорректированы на материнский возраст, паритет, курение, гестационный диабет, хроническую гипертензию, гипертензивные расстройства во время беременности, а также на гестационный возраст, массу тела при рождении, малую или большую для гестационного возраста.

В исследовании приняли участие 37 869 детей с диагнозами, связанными с нарушениями полового созревания, из них 603 родились после ВРТ. Дети, зачатые с помощью ЭКО, имели более высокий риск в раннем (скорректированное отношение рисков (AOR) 1,45, 95% ДИ: 1,29–1,64) и позднем половом созревании (AOR 1,47, 95% CI: 1,21–1,77).

У девочек было больше диагнозов, связанных с ранним половым созреванием (AOR 1,46, 95% ДИ: 1,29–1,66), а у мальчиков — с поздним половым созреванием (AOR 1,55, 95% CI: 1,24–1,95).

Применение кодов МКБ для регистрации нарушений полового созревания в медицинских регистрах может отличаться в зависимости от ситуации, что влияет на количество зарегистрированных случаев. Данные регистров могут не полностью отражать ситуацию, особенно в отношении детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, а также детей, зачатых естественным путем. Это связано с тем, что дети, зачатые без использования ВРТ, могут не получать такого же внимания со стороны медицинских специалистов, как дети, зачатые с помощью ВРТ.

Невозможно было учесть причины и продолжительность бесплодия, особенности полового созревания и индекс массы тела (ИМТ) матерей и детей, поскольку данные за ранние годы отсутствовали или были неполными. Также не было возможности сравнить результаты ВРТ с результатами детей, зачатых естественным путем, или изучить нарушения полового созревания, вызванные субфертильностью, из-за небольшого количества дискордантных пар братьев и сестер и большого количества отсутствующих данных о причинах субфертильности.

Настоящее исследование, базирующееся на данных регистров, выявляет статистически значимую тенденцию к повышенному риску нарушений полового созревания у детей, зачатых с применением вспомогательных ре-

продуктивных технологий. Однако, учитывая сложность патогенеза бесплодия и механизмов регуляции полового созревания, а также стремительное развитие ВРТ с появлением новых методик и протоколов, вопрос изучения влияния репродуктивных технологий на последующее половое развитие остается актуальным.

Следует отметить, что проблема изучения нарушений полового созревания у детей, рожденных в результате ЭКО, требует междисциплинарного подхода и интеграции знаний из области репродуктивной медицины, эндокринологии, генетики.

В. Риск врожденных пороков развития у детей, рожденных от одноплодных беременностей, зачатых после ЭКО-ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида)

Информация была собрана из медицинских баз данных о рождениях, национальных регистров вспомогательных репродуктивных технологий и регистров пациентов в Дании, Норвегии и Швеции. Были проанализированы данные с момента рождения первого ребенка, зачатого с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ): в Швеции — с 1992 г., в Дании — с 1994 г., в Норвегии — с 1996 г. Период окончания сбора данных: 2014 г. для Дании и 2015 г. для Норвегии и Швеции [4].

В исследовании участвовали все живорожденные дети от одноплодных беременностей, зачатые с помощью свежего переноса в исходе ЭКО-ИКСИ (32 484 человека), свежего переноса в протоколе классического экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (47 178 человек), без использования медицинских технологий (4 804 844 человека) и крио-ИКСИ (7200 человек) в течение периода исследования.

Анализировалась вероятность развития серьезных врожденных дефектов развития, основанная на кодах Международной классификации болезней.

Среди детей, зачатых с помощью свежего протокола ЭКО-ИКСИ, 6,0% имели серьезный дефект развития по сравнению с 5,3% детей, зачатых с помощью свежего ЭКО, 4,2% детей, зачатых без медицинской помощи, и 4,9% детей, зачатых в исходе программы крио-ЭКО-ИКСИ. Скорректированное отношение шансов (AOR) при ЭКО-ИКСИ по сравнению с классическим ЭКО составило 1,07 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,01–1,14), при ИКСИ по сравнению с отсутствием медицинской помощи составило 1,28 (95% ДИ, 1,23–1,35), при свежем ЭКО-ИКСИ по сравнению с крио-ИКСИ составило 1,11 (95% ДИ, 0,99–1,26).

Когда дефекты развития были сгруппированы по различным системам органов, было выявлено, что дети, зачатые с помощью ИКСИ, имели более высокий риск респираторных и хромосомных дефектов развития по сравнению с детьми, зачатых с помощью ЭКО. Однако количество случаев в каждой группе было очень мало.

При разделении детей, зачатых с помощью ИКСИ, в зависимости от показаний к лечению (только мужской фактор бесплодия по сравнению с другими показателями), был обнаружен более высокий риск гипоспадии при проведении ИКСИ только из-за мужского фактора

бесплодия (AOR 1,85 [95% ДИ 1,03–332]). Показания к проведению ИКСИ менялись на протяжении периода исследования, так как мужской фактор бесплодия не является единственным показанием к проведению ИКСИ.

Таким образом, в рамках данного масштабного когортного исследования было установлено, что риск возникновения серьезных врожденных аномалий у детей, зачатых посредством процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), оказался несколько выше по сравнению с таковым при использовании метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного анализа и учета потенциальных рисков при выборе оптимальной стратегии вспомогательных репродуктивных технологий для супружеских пар, не имеющих специфических мужских факторов бесплодия.

Г. Риск развития сахарного диабета 1 типа у детей, родившихся после ВРТ

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) связано с повышенным риском возникновения неблагоприятных перинатальных исходов. Вероятность таких исходов зависит от метода, используемого в ВРТ.

Согласно теории, объясняющей причины здоровья и болезней, пренатальный стресс может вызывать изменения в эндокринной системе, которые впоследствии влияют на здоровье человека в более зрелом возрасте. Поэтому очередной задачей исследователей группы CoNARTaS была оценка риска развития сахарного диабета 1 типа (СД1) [5].

В исследование включено 76 184 живорожденных одноплодных человека, родившихся после ВРТ, и 4 403 419 родившихся без ВРТ. Медиана наблюдения составила 8,3 и 13,7 года в группе ВРТ и без ВРТ соответственно.

Был проведен многомерный логистический регрессионный анализ для интервалов между годами рождения — 1984–1990, 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010 и 2011–2015 гг. — с поправкой на год рождения в каждом интервале, пол ребенка, паритет, возраст матери, материнский диабет и курение матери во время беременности в качестве потенциальных искажающих факторов.

В период наблюдения у 259 (3,4‰) детей, родившихся после ВРТ, и у 22 209 (5,0‰) детей, родившихся без ВРТ, был диагностирован СД1. В пределах различных интервалов между годами рождения не было обнаружено существенной разницы в риске СД1 между двумя группами, за исключением самой молодой когорты детей, родившихся в 2011–2015 гг., где ВРТ ассоциировалась с более высоким риском СД1. Исследователи не обнаружили существенных различий в риске развития СД1 при сравнении детей, рожденных после ЭКО и ЭКО-ИКСИ или переносом свежих и замороженных эмбрионов.

Основным ограничением исследования является относительно короткое время наблюдения. Частота заболеваемости СД1 достигает пика в возрасте 10–14 лет, следовательно, более длительное наблюдение может привести к коррекции полученных данных.

В целом, данные результаты вызывают оптимизм, особенно если учесть, что в мире одновременно увеличивается количество детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, и растет число людей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

РАЗДЕЛ 2. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПРИЕМУ ВИТАМИННЫХ ДОБАВОК ЖЕНЩИНАМИ НАЧИНАЯ С ЭТАПА ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ДО ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

В развитых странах здоровье матерей и новорожденных является важным показателем благосостояния населения, и адекватное питание матери и ребенка является неотъемлемой частью этой концепции. Неоднократно было доказано, что питание женщины влияет как на здоровье ребенка и ее самой, так и на развитие заболеваний в последующей жизни. При этом дефициты в питании во время беременности ассоциированы с такими осложнениями, как анемия, преждевременные роды, низкий вес плода при рождении, врожденные дефекты и нарушения развития.

Риски недостаточного поступления питательных веществ повышаются в отдельных подгруппах женщин детородного возраста, таких как женщины с предыдущими неблагоприятными исходами беременности, предшествующей многоплодной беременностью, короткими интервалами между беременностями, придерживающихся строгих диет с исключением части продуктов, с недостаточным или избыточным весом, курильщицы и подростки [6].

Растет количество фактических данных о том, что коррекция дефицитов питания до зачатия может являться профилактикой таких неблагоприятных исходов, как самопроизвольные аборт и пороки развития плода. И мероприятия, направленные на охрану материнского здоровья и здоровья будущего ребенка, должны начинаться до беременности.

Витамины и минералы играют ключевую роль на различных этапах репродуктивной жизни женщины, от зачатия до периода грудного вскармливания. Фолаты играют решающую роль в синтезе нуклеиновых кислот, делении клеток, регуляции экспрессии генов и синтезе нейротрансмиттеров. Связь между уровнем фолатов в крови у беременных женщин и дефектами нервной трубки и другими врожденными аномалиями у потомства хорошо известна. Использование добавок с фолиевой кислотой до зачатия с высоким уровнем достоверности ассоциировано со снижением риска дефектов нервной трубки и самопроизвольных прерываний беременности, связанных с аномалиями развития. Таким образом, потребление фолиевой кислоты рекомендуется несколькими международными организациями, в том числе Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) — для всех беременных женщин с момента зачатия до, как минимум, первого триместра беременности. В своих последних рекомендациях ВОЗ заявляет, что «беременным женщинам рекомендуется ежедневный пероральный прием железа и фолиевой кислоты в дозе от 30 мг до 60 мг элементарного железа и 400 г (0,4 мг) фолиевой кислоты для предотвращения материнской анемии, послеродового сепсиса, низкого веса при рождении и преждевременных родов», подчеркивая,

что прием фолиевой кислоты следует начинать как можно раньше (в идеале до зачатия) для предотвращения дефектов нервной трубки.

С другой стороны, йод необходим для поддержания нормальной функции щитовидной железы, что имеет решающее значение для развития мозговой ткани плода, а в последующем — интеллекта и способности к обучению. Рекомендация ВОЗ по потреблению йода составляет 220–250 мкг/сут во время беременности.

В Португалии руководящий орган здравоохранения (Direção-Geral da Saúde [DGS]/Генеральный директорат здравоохранения) рекомендует принимать фолиевую кислоту в дополнение к 2 месяцам до зачатия до 3 первых месяцев беременности (суточная доза 400 мкг/сут для всех женщин и более высокая доза 5 мг/сут для женщин с повышенным риском рождения ребенка с дефектом нервной трубки) и йода на протяжении всей беременности и грудного вскармливания (суточная доза 150–200 мкг/сут для всех женщин).

Другие добавки, такие как витамин B12, витамин D, кальций и омега-3 жирные кислоты, рекомендуются для особых подгрупп, включая женщин с диагностированным дефицитом, риском преэклампсии или диетическими ограничениями (например, мясо или другие).

Несмотря на растущее количество доказательств пользы приема добавок до зачатия, во время беременности, в послеродовой период и при грудном вскармливании, эту возможность часто упускают. Было доказано, что достаточная грамотность женщин в вопросах материнского здоровья играет определяющую роль в позитивном пренатальном поведении по уходу за собой, включая улучшение питания, физическую активность, прием пищевых добавок и отказ от алкоголя, курения и наркотиков. Целью данного исследования был анализ восприятия и поведения женщин детородного возраста в развитой стране в отношении использования витаминных добавок до зачатия, во время беременности и после родов.

Данное обсервационное перекрестное исследование женщин детородного возраста было выполнено в Португалии в период с апреля по май 2023 года. Размер выборки и набор были запланированы таким образом, чтобы обеспечить национальную географическую репрезентативность этой популяции. Участницы проходили анкетирование, чтобы оценить их понимание и отношение к витаминным добавкам до зачатия и во время беременности.

В общей сложности 1033 женщины в возрасте от 20 до 49 лет прошли обследование. Гинеколог (72,3%), за которым следует врач общей практики (63,3%), были основными источниками информации о планировании зачатия, беременности и послеродовом уходе за женщинами с детьми. Только около половины из этих женщин (51,4%) посещали врача для консультирования по вопросу подготовки к беременности в среднем за 6 месяцев до ее наступления. Более 80% женщин (84%) принимали витаминные добавки в соответствии с рекомендациями врача во время предыдущей беременности, а 2/3 (65%) делали это более трех месяцев. Среди тех, кто принимал фолиевую кислоту, этот показатель составил 76,9%. Фолиевая кислота была наиболее часто используемой добавкой (87%), за ней следовали железо (66%), йод (25%),

витамин D (13%) и другие (16%). Большинство женщин (96,1%) не имели в анамнезе врожденных аномалий плода или младенца. После родов, несмотря на то что большинство женщин посещали врача общей практики или гинеколога (91,7%), только 35,6% использовали послеродовые добавки, в основном железо (34,5%), а также фолиевую кислоту (17,3%) и другие (йод, витамин D и другие; 37,7%).

РАЗДЕЛ 3. ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ В ДЕТСТВЕ СВЯЗАНО С БОЛЕЕ ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ МЕНСТРУАЦИЙ

Согласно новому исследованию, опубликованному в журнале *Human Reproduction*, одном из ведущих мировых изданий по репродуктивной медицине, здоровое питание в детстве связано с тем, что у девочек первый менструальный цикл наступает в более старшем возрасте, чем у тех, кто придерживался менее здоровой диеты [7].

Данные результаты не зависят от индекса массы тела (ИМТ) и роста девочек, хотя оба эти показателя доказано ассоциированы с более ранним наступлением менструации.

Исследование имеет значение для здоровья в более позднем возрасте, поскольку хорошо известно, что женщины, у которых менструация началась раньше, подвергаются более высокому риску развития диабета, ожирения, рака молочной железы и заболеваний сердца и кровеносных сосудов.

Холли Харрис, магистр здравоохранения, доктор наук, доцент Онкологического центра Фреда Хатчинсона в Сиэтле, штат Вашингтон, США, которая руководила исследованием, отмечает: «Я думаю, что наши результаты подчеркивают необходимость того, чтобы все дети и подростки имели доступ к здоровому питанию, а также важность школьных завтраков и обедов, основанных на научно обоснованных рекомендациях».

Результаты были получены в исходе большого проспективного исследования «Взросление сегодня» (GUTS) в США (1996 и 2004 гг.) с участием более 7500 детей в возрасте от 9 до 14 лет. Исследователи наблюдали за ними до 2001 и 2008 годов соответственно.

Впервые исследователи оценили связь между определенными диетами и возрастом, в котором начались месячные. Они также первыми изучили, может ли ИМТ оказывать модифицирующее влияние на связь между диетой и возрастом менархе. В предыдущих исследованиях ИМТ рассматривался только как нечто, что необходимо учитывать при анализе результатов (искажающий фактор).

Профессор Харрис сказал: «В предыдущей работе, которую мы провели в рамках Nurses' Health Study II, мы наблюдали более высокий риск рака молочной железы среди людей, которые потребляли воспалительную диету в подростковом и раннем взрослом возрасте. После получения этих результатов мы были заинтересованы в понимании того, может ли потребление пищи в более раннем возрасте влиять на рак молочной железы через воздействие на факторы риска развития рака молочной железы, которые возникают в раннем возрасте, и рак молочной железы, такие как возраст менархе. Это привело к текущему исследованию, в котором мы изучили влияние диетических моделей на возраст менархе».

Перед началом менструации дети заполняли анкеты о своем рационе, когда они присоединились к исследованию, а затем каждые один-три года после этого. Они также сообщили, в каком возрасте у них начались месячные.

Исследователи оценили рацион девочек по двум установленным диетическим моделям: Индексу альтернативного здорового питания (AHEI) и Эмпирическому пищевому воспалительному паттерну (EDIP). AHEI присуждает больше баллов за более здоровую пищу, включая овощи, бобовые и цельнозерновые продукты, в то время как за нездоровые продукты, такие как красное и обработанное мясо, трансжиры и соль, присуждаются меньше баллов. EDIP оценивает диеты таким образом, чтобы отразить их общую способность вызывать воспаление в организме. Продукты, которые связаны с большим воспалением, включают красное и обработанное мясо, мясные субпродукты, рафинированное зерно и высокоэнергетические напитки.

В общей сложности у 6992 девочек (93% от всей группы) была первая менструация во время исследования. Анализ данных анкет показал, что у 20% девочек с самым высоким баллом AHEI и, следовательно, тех, которые придерживались наиболее здорового питания, вероятность первой менструации в течение следующего месяца была на 8% ниже, чем у 20% девочек, у которых был самый низкий балл AHEI. 20% процентов участников с самым высоким баллом EDIP, что означало: у них была наиболее воспалительная диета, на 15% чаще имели первую менструацию в следующем месяце по сравнению с 20%, у которых был самый низкий балл EDIP.

Профессор Харрис сказал: «Мы заметили, что эти два режима питания были связаны с возрастом менархе, что указывает на то, что более здоровое питание было связано с менструальными циклами, начинающимися в более старшем возрасте. Важно отметить, что эти результаты не зависели от ИМТ и роста, демонстрируя важность здорового питания независимо от размера тела. Поскольку более ранний возраст менархе связан с множественными последствиями в дальнейшей жизни, включая более высокий риск диабета, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы, это может быть важным периодом для попыток снизить риск этих хронических заболеваний».

Исследователи считают: эти результаты свидетельствуют о том, что тип пищи, которую едят девочки в детстве и подростковом возрасте, и его влияние на воспаление может быть тем, что влияет на время менархе, а не на рост и ИМТ.

«Поскольку это первое исследование, в котором рассматриваются эти конкретные модели питания, важно изучить связь в других популяциях. В нем также подчеркивается, что здоровое питание, которое, как мы знаем, связано с хроническими заболеваниями в более позднем возрасте, также может иметь преимущества в подростковом возрасте. В целом, употребление фруктов, овощей, цельного зерна, жирной рыбы, орехов и бобовых, полиненасыщенных жирных кислот при ограничении потребления красного и обработанного мяса, рафинированного зерна, подслащенных сахаром напитков и добавленной соли приносит пользу всем, независимо от возраста», — сказал профессор Харрис.

Теперь исследователи планируют изучить модели питания детей и подростков и размер тела, чтобы увидеть, как они могут быть связаны с характеристиками менструальных циклов во взрослом возрасте.

Сильные стороны исследования заключаются в том, что оно собрало данные о диете в проспективной манере и помогло отследить, влияют ли ИМТ и рост на связь с возрастом менархе. Основные ограничения исследования связаны с использованием анкетирования для сбора данных о диете, весе, росте и возрасте наступления менархе, что может содержать субъективные ошибки. Поскольку большинство участников исследования были европеоидами, исследователи не смогли оценить, как результаты могут различаться в зависимости от расовой принадлежности.

РАЗДЕЛ 4. НОВОЕ В КОНСЕНСУСЕ ESHRE ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА

В рамках клинических рекомендаций ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) за последние 2024–2025 гг. вышел целый ряд обновлений. В том числе это коснулось консенсуса по ведению женщин с синдромом Тернера (СТ). Ранее, в 2016 г. уже выходила редакция консенсуса. Хотелось бы представить вашему вниманию ключевые положения обновленных клинических рекомендаций по ведению пациенток с СТ, которые представляются особенно полезными практикующим эндокринологам и гинекологам в их повседневной работе [8].

Синдром Тернера встречается у 50 из 100 000 женщин. СТ затрагивает различные системы организма на протяжении всей жизни пациента, что обуславливает необходимость комплексного междисциплинарного подхода к лечению. Это руководство дополняет предыдущие и включает в себя важные новые достижения в области диагностики и генетики, назначения эстрогенов, фертильности, сопутствующих заболеваний, а также нейрокогнитивных функций и нейропсихологии. В 2021 г. в Европе и США были проведены предварительные встречи, кульминацией которых стала встреча по созданию консенсуса в Орхусе, Дания, в июне 2023 г. До этого восемь групп занимались основными разделами лечения пациенток с СТ: (1) диагностика и генетика, (2) рост, (3) половое созревание и лечение эстрогенами, (4) сердечно-сосудистая система, (5) переходный период, (6) оценка, мониторинг и консультирование по вопросам фертильности, (7) наблюдение за сопутствующими заболеваниями на протяжении всей жизни и (8) нейрокогнитивные функции и их влияние на психическое здоровье и благополучие. Каждая группа подготовила предложения для настоящих рекомендаций, которые были тщательно проверены всеми участниками.

Проект рекомендаций был инициирован Европейским обществом эндокринологии и Обществом детской эндокринологии в сотрудничестве с членами Европейского общества детской эндокринологии, Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, Европейской справочной сети по редким эндокринным заболеваниям, Общества эндокринологии, а также Европейского общества кардиологов, Японского общества детской эндокринологии, Австралийского

и Новозеландского общества детской эндокринологии и диабета, Латиноамериканского общества детской эндокринологии, Арабского общества детской эндокринологии и диабета и Азиатско-Тихоокеанского общества детской эндокринологии.

Далее мы приводим отдельные выдержки из рекомендаций, которые представляются наиболее актуальными для эндокринологов, гинекологов и специалистов по репродуктивной медицине.

Качество доказательств, лежащих в основе рекомендаций, классифицируется как очень низкое ($\oplus\circ\circ\circ$), низкое ($\oplus\oplus\circ\circ$), умеренное ($\oplus\oplus\oplus\circ$) и сильное ($\oplus\oplus\oplus\oplus$).

Диагностика и генетика

P 1.1. Мы рекомендуем устанавливать диагноз синдрома Тернера (СТ) у лиц с женским фенотипом с кариотипом, содержащим одну X-хромосому и полным или частичным отсутствием второй половой хромосомы, ассоциированным с одним или несколькими типичными клиническими проявлениями СТ ($\oplus\oplus\oplus\oplus$).

P 1.2. Мы не рекомендуем рассматривать диагноз «СТ» у лиц с одной X-хромосомой и делецией, расположенной дистальнее Xq24 на другой X-хромосоме, а также у женщин старше 50 лет с менее чем 5% 45,X мозаицизма ($\oplus\oplus\circ\circ$).

P 1.6. При тестировании на СТ мы рекомендуем учитывать минимум 30 метафаз при хромосомном анализе в качестве теста первой линии. Когда необходим результат экспресс-теста (например, пренатально, у новорожденных), в качестве теста первой линии могут быть использованы другие методы (например, микрочип, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), полимеразная цепная реакция (ПЦР)) с хромосомным анализом в качестве подтверждающего теста второй линии ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 1.9. Мы рекомендуем, чтобы при включении половых хромосом в неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) консультирование включало информацию о клинической валидности/эффективности ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 1.10. Если НИПТ указывает на высокий риск развития СТ, мы рекомендуем провести тщательное недирективное генетическое консультирование (обоснованное принятие решений) ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 1.11. Если НИПТ указывает на высокий риск развития СТ, мы рекомендуем провести подробное ультразвуковое исследование и предложить инвазивное диагностическое тестирование ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 1.12. В случае результата НИПТ высокого риска по СТ и нормального УЗИ плода, когда инвазивное диагностическое исследование не проводится или показывает нормальный результат, мы рекомендуем предложить беременной женщине кариотипирование на анеуплоидии материнских половых хромосом ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 1.13. Мы рекомендуем предлагать преимплантационное тестирование лицам с СТ, которые хотят использовать свои собственные ооциты для беременности. Пациенткам с СТ с мозаицизмом (45,X/46,XX), которые беременеют спонтанно, следует предложить пренатальное диагностическое тестирование ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 1.14. Мы рекомендуем проводить скрининг материала Y-хромосомы методом ПЦР или другим молекуляр-

ным методом у лиц с СТ с кариотипом 45,X и признаками вирилизации ($\oplus\oplus\circ\circ$).

P 1.15. Мы предлагаем рассмотреть этические вопросы, фенотипическую изменчивость, методологические ограничения и возможность соответствующего генетического консультирования до принятия на вооружение платформ скрининга новорожденных, которые выявляют СТ ($\oplus\circ\circ\circ$).

Нарушения роста и их лечение

P 2.1. Мы рекомендуем предлагать лечение гормоном роста (ГР) на ранней стадии, потому что задержка роста при СТ начинается еще до рождения и быстро в течение первых лет жизни, а раннее лечение СТ может предотвратить дальнейшую потерю потенциала роста. Лечение может быть предложено в возрасте от 2 лет при следующих обстоятельствах: признаки задержки роста (темп роста ниже нормы или снижение), низкий рост или вероятность низкого роста. Лечение ГР может быть предложено позже, при условии, что эпифизы остаются открытыми ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 2.5. Мы рекомендуем контролировать терапию ГР путем измерения ИФР-I не реже одного раза в год. Мы предлагаем в целом поддерживать ИФР-I в пределах нормы для возраста, пубертатного периода и пола. Снижение дозы ГР может быть оправдано при устойчиво высоких значениях ИФР-I ($\oplus\circ\circ\circ$).

P 2.6. Мы рекомендуем не добавлять препараты эстрогенов в очень низких дозах в препубертатные годы для стимулирования роста ($\oplus\oplus\circ\circ$).

Половое созревание и лечение половыми гормонами

P 3.1. Мы рекомендуем измерять уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ) в возрасте 8–9 лет и ежегодно до 11–12 лет, чтобы при необходимости своевременно обратиться за сохранением фертильности ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 3.2. Мы рекомендуем начинать заместительную терапию низкими дозами эстрогена в возрасте от 11 до 12 лет, если уровень ФСГ повышен по крайней мере при двух последовательных измерениях. Дозировка эстрогена должна быть увеличена медленно до заместительной дозы для взрослых в течение 2–4 лет ($\oplus\oplus\oplus\circ$).

P 3.3. У лиц с более поздним диагнозом (>12 лет), которые имеют низкий рост и остаточный потенциал роста, мы предлагаем начать лечение низкой дозой 17 β -эстрадиола (E2) одновременно с ГР ($\oplus\circ\circ\circ$).

P 3.4. По возможности мы предлагаем использовать трансдермальные формы эстрадиола, при этом пероральный прием эстрадиола является вторым вариантом выбора. Этинилэстрадиол имеет больше рисков, но лучше, чем отсутствие лечения ($\oplus\oplus\circ\circ$).

P 3.5. Мы рекомендуем добавлять циклический прогестерон, как только произойдет прорывное кровотечение (в основном это происходит примерно через 18–24 месяца неконтролируемого воздействия эстрогена, но это может произойти позже в зависимости от пубертатной стадии, роста E2 и матки, толщины эндометрия

и дозы эстрогена). Предпочтительным вариантом является микронизированный прогестерон 200 мг в течение 10–12 дней в месяц (⊕⊕⊕⊕).

Р 3.6. Мы предлагаем схему с комбинированным последовательным назначением E2 и прогестерона молодым женщинам, чтобы избежать аномальных маточных кровотечений (⊕○○○).

Р 3.7. Для оптимизации роста матки в период полового созревания и здоровья костей во взрослом возрасте мы предлагаем провести несколько оценок эффективности лечения, включая развитие молочных желез, рост, ультразвуковое исследование матки, плотность костей, концентрацию E2 в сыворотке крови, с целью достижения концентрации E2 100–150 пг/мл (350–500 пмоль/л) (⊕○○○).

Р 3.8. Мы предлагаем использовать измерения толщины эндометрия и концентрации E2 в сыворотке крови у подростков или женщин, страдающих аномальными маточными кровотечениями, для корректировки доз E2 и/или прогестерона (⊕○○○).

Р 3.9. Мы рекомендуем продолжать циклическое лечение эстрогеном и прогестероном до наступления обычного возраста менопаузы (примерно 50–55 лет), а затем повторно оценить возможное продолжение снижения дозы E2 и прогестерона (⊕⊕○○).

Переход от педиатрической к взрослой помощи

Р 5.1. Мы рекомендуем целенаправленный, определенный, индивидуализированный путь перехода от педиатрической к взрослой помощи подросткам с синдромом СТ, начиная с раннего подросткового возраста (⊕⊕○○).

Оценка, мониторинг и консультирование по вопросам фертильности

Р 6.1. Мы рекомендуем предоставлять информацию о вероятности снижения фертильности у лиц с СТ. Мы рекомендуем разъяснять пациентам, что вероятность зачатия в первую очередь связана с наличием клеточной линии 46,XX и спонтанным менархе, и что существует повышенный риск осложнений со стороны матери и плода во время беременности по сравнению с общей популяцией (⊕⊕⊕○).

Р 6.2. Мы рекомендуем как можно скорее после постановки диагноза проконсультировать девочек и ее родителей у врача первичной медико-санитарной помощи, детского эндокринолога или гинеколога, в зависимости от обстоятельств, относительно вариантов создания семьи, таких как сохранение фертильности, патронатное воспитание, усыновление, суррогатное материнство, донорство яйцеклеток или эмбрионов или выбор остаться бездетным (⊕⊕○○).

Р 6.4. Мы рекомендуем предлагать измерения АМГ всем лицам с синдромом СТ с момента постановки диагноза. АМГ следует контролировать ежегодно, если рассматривается вопрос о сохранении фертильности, наряду с консультированием по вопросам фертильности до и после теста (⊕○○○).

Р 6.5. Мы рекомендуем тщательный кардиологический скрининг и соответствующие консультации специалистов

по медицине матери и плода, а также кардиологов, имеющих опыт ведения женщин с синдромом СТ, до планирования беременности, особенно если рассматривается возможность донорства ооцитов или эмбрионов (⊕⊕⊕⊕).

Р 6.6. Мы рекомендуем контролирующую стимуляцию яичников и криоконсервацию ооцитов у женщин с потенциалом фертильности в качестве основного варианта сохранения фертильности у лиц с соответствующей психологической зрелостью в постменархе, в центрах с достаточным опытом ведения женщин с СТ и доступностью психосоциальной поддержки (⊕⊕⊕○).

Р 6.7. Мы не рекомендуем контролирующую стимуляцию яичников и криоконсервацию ооцитов детям в пременархе или лицам, недостаточно зрелым для понимания и прохождения процедуры (⊕○○○).

Наблюдение за состоянием здоровья на предмет сопутствующих заболеваний на протяжении всей жизни

Р 7.23. Мы рекомендуем пропагандировать здоровый образ жизни, включая физические упражнения, для воздействия на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (⊕⊕○○).

Р 7.24. Мы рекомендуем проводить скрининг на диабет с измерением гемоглобина A1c или глюкозы натощак каждые 1–2 года, начиная с возраста 10–12 лет или раньше при наличии симптомов диабета (⊕⊕○○).

Р 7.25. Мы рекомендуем проводить оценку диабет-ассоциированных аутоантител при диагностике диабета у девушек и женщин с СТ для определения типа диабета, так как дифференцировать диабет 1 и 2 типа в этой популяции непросто (⊕⊕⊕⊕).

Р 7.26. Мы рекомендуем измерять ферменты печени (как минимум, аланинаминотрансферазу (АЛТ)) в детстве и каждые 1–2 года, начиная с 10 лет и продолжая на протяжении всей жизни. У взрослых следует добавлять аспартатаминотрансферазу (АСТ), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ) и щелочную фосфатазу (ЩФ) (⊕⊕○○).

Р 7.30. Мы рекомендуем проводить скрининг целиакии путем измерения антител к тканевой трансглутаминазе (TTG IgA с общим IgA) у бессимптомных лиц, начиная с возраста 2 лет, а затем каждые 2–5 лет (⊕⊕○○).

Р 7.31. Мы рекомендуем скрининг на целиакию при наличии желудочно-кишечных симптомов, плохого роста, потери веса, остеопороза, изменений кожи, анемии и/или других симптомов, присутствующих в любом возрасте (⊕⊕○○).

Р 7.32. Мы предлагаем измерять общий анализ крови для оценки анемии каждые 1–2 года у подростков и взрослых (⊕⊕○○).

Р 7.33. Мы рекомендуем всем людям пройти консультацию по мерам здорового образа жизни, включая диетическое потребление кальция и витамина D, весовую активность и роль замены эстрогена для здоровья костей (⊕⊕○○).

Р 7.34. Мы рекомендуем проводить регулярный скрининг на дефицит витамина D с использованием концентрации витамина D в сыворотке крови 25(OH) в возрасте от 9 до 11 лет и каждые 2–3 года, а также лечение стандартной добавкой витамина D по мере необходимости (⊕⊕○○).

Р 7.40. Мы рекомендуем индивидуальное принятие решения о гонадэктомии/сальпингоофрэктомии у девочек и женщин с СТ и материалом Y-хромосомы, выявленным при стандартном кариотипировании или анализе FISH. Это также включает обсуждение сроков проведения процедуры, взвешивание риска гонадобластомы/дисгерминомы в сравнении с потенциальной пользой функции гонад и фертильности (⊕⊕○○).

Р 7.41. Мы рекомендуем проводить скрининг на гипотиреоз с измерением уровня ТТГ каждые 1–2 года, начиная с 2-летнего возраста и продолжая во взрослом возрасте, а также при появлении новых симптомов. Если уровень ТТГ повышен, мы рекомендуем провести тестирование на антитела к щитовидной железе (⊕⊕○○).

Р 7.42. Мы рекомендуем пройти консультирование и скрининг на наличие симптомов других аутоиммунных заболеваний, таких как дефицит витамина B12, целиакия, псориаз, витилиго и воспалительные заболевания кишечника (⊕○○○).

Р 7.43. Мы рекомендуем применять содержащиеся в настоящем документе рекомендации по оказанию клинической помощи в индивидуальном порядке с учетом факторов как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Р 7.44. Мы рекомендуем всем людям с СТ получать помощь у специалистов с опытом в области генетики (и/или генетического консультирования), кардиологии, эндокринологии, репродуктивной медицины, аудиоло-

гии/отоларингологии, офтальмологии, неврологического развития и психического здоровья. По мере необходимости следует привлекать дополнительных узких специалистов, таких как дерматолог, гастроэнтеролог, нефролог, ортопед, подиатр, диетолог, логопед и др. (⊕⊕⊕⊕).

Р 7.45. Мы рекомендуем девочкам и женщинам с СТ посещать специализированные междисциплинарные или многопрофильные клиники, если таковые имеются, для наблюдения за состоянием здоровья в дополнение к своему основному поставщику медицинских услуг (⊕⊕○○).

Данные рекомендации были разработаны для того, чтобы девочки и женщины с СТ получали оптимальную, научно обоснованную помощь, отвечающую их потребностям и улучшающую их здоровье. Учитываются личностные характеристики, предпочтения, культурные и социальные детерминанты здоровья и ценности, а также доступность ресурсов в различных условиях. Рекомендации предлагаются в поддержку девочкам, женщинам и семьям, живущим с СТ, и их врачам для оптимизации диагностики, оценки и ведения СТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. CoNARTaS — Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety URL / www.conartas.com
2. Sargisian N, Petzold M, Furenäs E, Gissler M, Spangmose AL, Malchau Lauesgaard S, Opdahl S, Pinborg A, Henningsen AA, Westvik-Johari K, Rönö K, Bergh C, Wennerholm UB. Congenital heart defects in children born after assisted reproductive technology: a CoNARTaS study. *Eur Heart J*. 2024 Sep 26;45(45):4840–58. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae572>.
3. Klemetti R, Perry B, Henningsen AKA, et al. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2402–2411. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deac192>
4. Henningsen A-KA, Opdahl S, Wennerholm U-B, et al. Risk of congenital malformations in live-born singletons conceived after intracytoplasmic sperm injection: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Fertil Steril*. 2023;120(5):1033–1041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.003>
5. Kyhl F, Spangmose AL, Gissler M, Rönö K, Westvik-Johari K, et al. The risk of Type 1 diabetes in children born after ART: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(2):hoae021. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae021>
6. Bombas T, Sousa F, Goulão Barros J. From preconception to postpartum: Women's perceptions and attitudes regarding the use of vitamin supplements – A qualitative cross-sectional study. *EGO European Gynecology and Obstetrics*. 2024;2024(03):127–132. doi: <https://doi.org/10.53260/EGO.246038/>
7. Davis CP, Fest S, Cushing-Haugen K, et al. Dietary patterns and age at menarche in a prospective study of girls in the USA. *Hum Reprod*. 2025;deaf072. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf072>
8. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, et al. The International Turner Syndrome Consensus Group, Philippe F Backeljauw, Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*. 2024;190(6):G53–G151. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050>

Рукопись получена: 15.05.2025. Одобрена к публикации: 16.05.2025. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бармина Ирина Игоревна**, к.м.н. [**Irina I. Barmina**, PhD in Medical sciences]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8067-5740>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: barmina.irina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций, выпуск 7 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 5-13. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12765>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 7. *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(2):5-13.
doi: <https://doi.org/10.14341/brh12765>