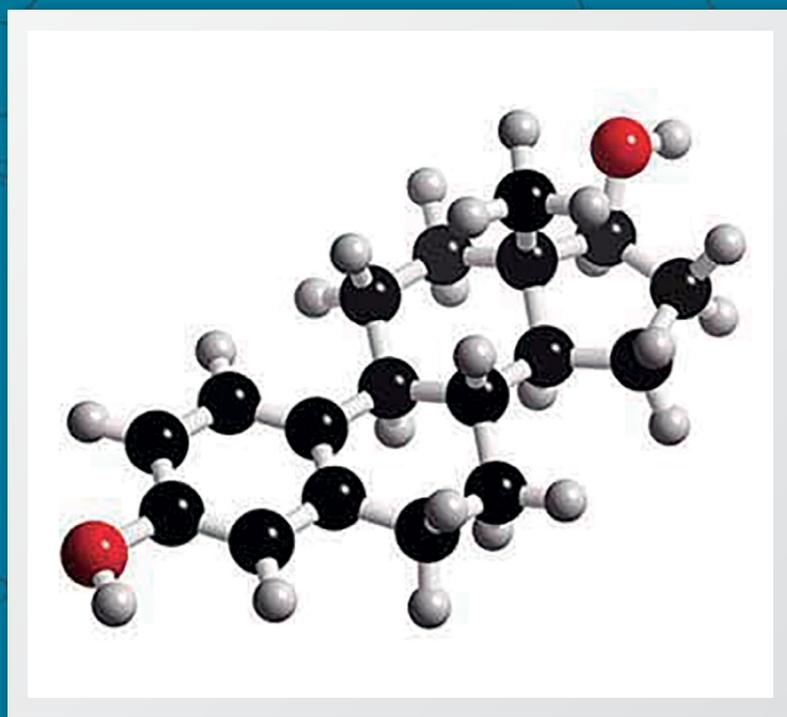


# ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 3, №2 Июль 2024



Эстрадиол. Пространственная модель.  
[www.istockphoto.com The Models series. File: 14931346]

## НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 3

И.И. Бармина

## РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ

Е.В. Шляхто, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Дедов,  
Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков, Я.А. Орлова, Е.Н. Андреева,  
С.В. Юренева, И.С. Явелов, М.И. Ярмолинская,  
С.В. Виллевальде, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская,  
Е.А. Илюхин, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко,  
А.А. Сметник, Н.И. Тапильская

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МАССЫ ТЕЛА НА ЭНДОГЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА

М.О. Чернова, Р.В. Роживанов, Е.Р. Роживанова,  
Д.И. Есауленко

## СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ОТДЕЛЕНИЯ АНДРОЛОГИИ И УРОЛОГИИ ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ

Р.В. Роживанов, С.Н. Волков, Е.Н. Андреева

## НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРМИНОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, О.Р. Григорян,  
Р.В. Роживанов, Р.К. Михеев, М.О. Чернова,  
Е.Р. Роживанова

## ЦЕНТР «ЭНДОКРИНОПАТИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ»

С.Ю. Воротникова, Е.Н. Андреева



# Вестник репродуктивного здоровья

Том 3, №2

Июль

2024

## ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., профессор

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

БАРМИНА И.И., к.м.н.

### ЗАВЕДУЮЩИЙ РЕДАКЦИЕЙ

МИХЕЕВ Р.К.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

БУРУМКУЛОВА Ф.Ф., д.м.н.

ВИТЯЗЕВА И.И., д.м.н.

ВОЛКОВ С.Н., к.м.н.

ГРИГОРЯН О.Р., д.м.н.

ДЕДОВ И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАНЬКО С.С., д.м.н., профессор

КАСЯН Г.Г., д.м.н., профессор

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н.

МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

ОРЛОВА Я.А., д.м.н.

ПЕТЕРКОВА В.А., академик РАН, д.м.н., профессор

ПЕТРУХИН В.А., д.м.н., профессор

РОЖИВАНОВ Р.В., д.м.н.

ТИСЕЛЬКО А.В., к.м.н.

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н.

ЯРМОЛИНСКАЯ М.И., д.м.н., профессор РАН

### УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

- Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Москва, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, 11
- ОО Российская ассоциация эндокринологов Москва, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, 11

«ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ»: Ежеквартальный научно-практический журнал

### КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

#### Зам. гл. редактора:

к.м.н. Бармина Ирина Игоревна  
8 (495) 668-20-75

#### Зав. редакцией:

Михеев Роберт Константинович  
e-mail: robert.mikheev@yandex.ru  
8 (499) 126-75-44

### WEB:

www.vrz-endojournals.ru

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»  
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д,  
дом 4

Верстка А.И. Тюрина  
Оформление А.И. Тюрина  
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 28.05.2024 г.  
Подписано в печать 31.07.2024 г.  
Печать офсетная  
Тираж 4000 экз.

Свидетельство о регистрации средств  
массовой информации ПИ № ФС-7726540

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе

**FOUNDERS & PUBLISHER**

- Endocrinology Research Centre,
- Russian Association of Endocrinologists

«**BULLETIN OF REPRODUCTIVE HEALTH**»:  
Quarterly peer-review medical journal

**EDITORIAL OFFICE:**

**Deputy Editor-in-chief**

Barmina I.I.

Telephone: +7 (495) 668-20-75

**Managing editor**

Mikheev R.K.

Telephone: +7 (499) 126-75-44

E-mail: robert.mikheev@yandex.ru

**WEB:**

www.vrz-endojournals.ru

**PRINTING HOUSE**

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,  
Moscow, Russia, 109518

# Bulletin of Reproductive Health

**Vol. 3 Issue 2**

**July**

**2024**

## QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**EDITOR-IN-CHIEF**

Elena N. ANDREEVA, MD, PhD, ScD, Professor, Moscow, Russia

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

Irina I. BARMINA, MD, PhD, Moscow, Russia

**MANAGING EDITOR**

Robert K. MIKHEEV, Moscow, Russia

**EDITORIAL BOARD:**

Fatima F. BURUMKULOVA, MD, PhD, ScD, Moscow, Russia

Irina I. VITYAZEVA, MD, PhD, ScD, Moscow, Russia

Stanislav N. VOLKOV, MD, PhD, Moscow, Russia

Olga R. GRIGORYAN, MD, PhD, ScD, Moscow, Russia

Ivan I. DEDOV, academician of RAS, Moscow, Russia

Sergey N. ZANKO, MD, PhD, ScD, Professor, Vitebsk, Belarus

Gevorg R. KASYAN, MD, PhD, ScD, Moscow, Russia

Galina A. MELNICHENKO, academician of RAS, Moscow, Russia

Natalya G. MOKRYSHEVA, corresponding member of RAS, Moscow

Yana A. ORLOVA, MD, PhD, ScD, Moscow, Russia

Valentina A. PETERKOVA, academician of RAS, Moscow, Russia

Vasiliy A. PETRUKHIN, MD, PhD, ScD, professor, Moscow, Russia

Roman V. ROZHIVANOV, MD, PhD, ScD, Moscow, Russia

Alena V. TISELKO, MD, PhD, Saint-Petersburg, Russia

Ekaterina V. SHEREMETYEVA, MD, PhD, Moscow, Russia

Mariya I. YARMOLINSKAYA, MD, PhD, ScD, Professor of Russian  
Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НОВОСТИ		NEWS
И.И. Бармина <b>НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 3</b>	4	Barmina I.I. <b>REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 3</b>
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
Е.В. Шлякто, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Дедов, Г.П. Арutyunov, И.А. Сучков, Я.А. Орлова, Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, И.С. Явелов, М.И. Ярмолинская, С.В. Виллевальде, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, Е.А. Илюхин, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, А.А. Сметник, Н.И. Тапильская <b>РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ</b>	11	Shlyakhto E.V., Sukhikh G.T., Serov V.N., Dedov I.I., Arutyunov G.P., Suchkov I.A., Orlova Y.A., Andreeva E.N., Yureneva S.V., Yavelov I.S., Yarmolinskaya M.I., Villeva lde S.V., Grigoryan O.R., Dudinskaya E.N., Ilyukhin E.A., Koziolova N.A., Sergienko I.V., Smetnik A.A., Tapilskaya N.I. <b>RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA PRESCRIBING MENOPAUSAL HORMONAL HORMONES THERAPY FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES. CONSENSUS DOCUMENT OF THE RUSSIAN CARDIOLOGICAL SOCIETY, RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, RUSSIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS, EURASIAN ASSOCIATION OF THERAPISTS, ASSOCIATION OF PHLEBOLOGISTS OF RUSSIA</b>
М.О. Чернова, Р.В. Роживанов, Е.Р. Роживанова, Д.И. Есауленко <b>ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МАССЫ ТЕЛА НА ЭНДОГЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА</b>	33	Chernova M.O., Rozhivanov R.V., Rozhivanova E.R., Yesaulenko D.I. <b>THE INFLUENCE OF CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND BODY WEIGHT ON ENDOGENOUS TESTOSTERONE PRODUCTION IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OBESITY AND HYPOGONADISM</b>
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Р.В. Роживанов, С.Н. Волков, Е.Н. Андреева <b>СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ОТДЕЛЕНИЯ АНДРОЛОГИИ И УРОЛОГИИ ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ</b>	41	Rozhivanov R.V., Volkov S.N., Andreeva E.N. <b>HISTORY OF ESTABLISHMENT AND FORMATION OF ANDROLOGY &amp; UROLOGY DEPARTMENT OF THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE</b>
Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, О.Р. Григорян, Р.В. Роживанов, Р.К. Михеев, М.О. Чернова, Е.Р. Роживанова <b>НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРМИНОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ</b>	44	Andreeva E.N., Melnichenko G.A., Grigoryan O.R., Rozhivanov R.V., Mikheev R.K., Chernova M.O., Rozhivanova E.R. <b>THE MOST PROMINENT TERMINOLOGICAL PROBLEMS IN REPRODUCTIVE MEDICINE</b>
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ		SHORT
С.Ю. Воротникова, Е.Н. Андреева <b>ЦЕНТР «ЭНДОКРИНОПАТИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ»</b>	49	Vorotnikova S.Y., Andreeva E.N. <b>CENTRE FOR TREATMENT OF PREGNANT FEMALES WITH ENDOCRINOPATHIES</b>

## НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 3



© И.И. Бармина\*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В данном выпуске новостей репродуктивной медицины представлены наиболее актуальные данные метаанализов, а также инновационные методики в лечении заболеваний репродуктивной системы, изложенные в ведущих международных периодических изданиях 2024 г.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* репродуктивная медицина; юридический статус эмбриона; менопауза; мужское бесплодие; окружающая среда и репродукция.

### REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 3

© Irina I. Barmina\*

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

This issue of reproductive medicine news presents the most relevant meta-analysis data, as well as innovative methods in the treatment of diseases of the reproductive system, presented in leading international periodicals in 2024. The main conclusions of the clinical recommendations of the European Society for Human Reproduction on the management of married couples with recurrent implantation failures are also briefly formulated.

*KEYWORDS:* reproductive medicine; legal status of the embryo, menopause, male infertility, environment and reproduction.

#### РАЗДЕЛ 1.

#### РЕЗОНАНСНОЕ РЕШЕНИЕ СУДА АЛАБАМЫ О ПРИРАВНИВАНИИ ЭМБРИОНА ПО ЮРИДИЧЕСКОМУ СТАТУСУ К РЕБЕНКУ И РЕАКЦИЯ НА ЭТО МИРОВОГО ВРАЧЕБНОГО СООБЩЕСТВА

Многие вопросы репродуктивных технологий, такие как криоконсервация половых клеток и эмбрионов, донорство клеток, суррогатное материнство, являются спорными с точки зрения законодательства различных стран, религиозных учений и идеологий. 16 февраля 2024 г. верховный суд штата Алабама постановил, что замороженные эмбрионы юридически должны быть приравнены к детям. Это решение вызвало широкий резонанс среди специалистов в области репродуктивной медицины и сообществ пациентов. Сразу целый ряд медицинских организаций опубликовал заявления, выражающие их позицию по данному вопросу [1].

Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) охарактеризовало это решение как необоснованное с медицинской и научной точки зрения; Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) и ряд организаций по лечению бесплодия в других странах осудили это решение [2, 3, 4].

Согласно заявлению Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) это постановление неправомерно смешивает моральный и правовой статус эмбрионов с моральным и правовым статусом существующих детей. Как организация, которая продвигает предоставление услуг по лечению бесплодия и стремится

продвигать науку в этой области, ESHRE считает, что замороженный эмбрион с моральной точки зрения не является тем же самым, что и существующий ребенок, и, следовательно, не должен иметь тот же правовой статус.

Любые шаги, направленные на предоставление эмбрионам такого рода правовой защиты, ставят под угрозу способность клиник по лечению бесплодия оказывать помощь тем, кто страдает бесплодием, включая пациентов, которые могут стать бесплодными после рака.

Решение Верховного суда Алабамы является частью тревожной глобальной тенденции к присвоению эмбрионам того же статуса, что и существующему человеку, что приведет к значительному сокращению услуг по охране репродуктивного здоровья для многих людей. Таким образом, ESHRE присоединяется к осуждению этого решения. Они надеются, что те, кто занимается лечением бесплодия в США и во всем мире, смогут продолжать практиковать без юридических ограничений, основанных на этических, научных и медицинских взглядах на статус эмбриона.

ASRM также осудило решение суда Алабамы. Согласно официальному заявлению, криоконсервация, или замораживание репродуктивных тканей, включая оплодотворенные яйцеклетки или эмбрионы, имеет важное значение для лечения бесплодия и помогает пациентам родить здорового ребенка. А решение суда о том, что оплодотворенная замороженная яйцеклетка в криохранилище клиники по лечению бесплодия должна рассматриваться как юридический эквивалент существующего ребенка или плода, вынашиваемого в утробе матери,

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



является необоснованным с медицинской и научной точек зрения. И хотя восемь членов суда, которые одобрили это решение, могут рассматривать эти вещи как одно и то же, наука и здравый смысл говорят нам, что это не так. Настаивая на том, что эти очень разные биологические сущности юридически эквивалентны, лучшие современные методы лечения бесплодия станут недоступны для жителей Алабамы. Ни один поставщик медицинских услуг не захочет предоставлять лечение, если оно может привести к гражданским или уголовным обвинениям.

Согласно заявлению президента Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) Верде Хикс, решение Верховного суда Алабамы по делу *LePage v. Mobile Infirmary Clinic* серьезно ограничит или фактически лишит жителей Алабамы доступа к экстракорпоральному оплодотворению. По словам доктора, это опасное решение создает невероятно тревожный прецедент для доступа к ЭКО в Соединенных Штатах. «Мы видели, как законодательные собрания штатов копируют политику друг друга в области репродуктивного здоровья в опрометчивой попытке конкурировать за самые ограничительные и вредные законы. Исход этого дела, безусловно, повлияет на доступ к лечению бесплодия по всей стране, поскольку все больше и больше законодательных органов штатов продвигают политику, основанную на идеологическом и ненаучном определении личности. Это отражает опасное внедрение индивидуальных идеологических убеждений в разработку политики о том, какая медицинская помощь доступна всем нам», — заявила Верде Хикс.

«Отдельные лица и семьи, обращающиеся за лечением бесплодия, а также врачи, которые проводят лечение бесплодия, теперь будут подвергаться опасности гражданской и, возможно, уголовной ответственности в Алабаме, штате, который уже лидирует по криминализации беременности», — отметила она.

## РАЗДЕЛ 2.

### АНАЛИЗ ПРОГРАММЫ ОТСРОЧЕННОГО МАТЕРИНСТВА

В течение последних 10 лет тема отсроченного материнства в развитых странах становится все более актуальной. Это связано с целым рядом факторов. С одной стороны, социальная роль женщины, потребность в получении образования, реализации в профессиональной сфере, достижении экономической независимости приводят к тому, что деторождение откладывается. С другой, развитие медицинских технологий позволяет проводить криоконсервацию ооцитов практически без потери их качества. Клиники все более активно предлагают программы отсроченного материнства.

В представленной работе Loreti S., Darici E. с соавт. проанализирован опыт программ криоконсервации ооцитов за 10 лет с 2009 по 2019 гг. [5]. Сделана попытка оценки эффективности и востребованности таких программ, когда криоконсервация проводилась не по медицинским показаниям, а по желанию пациенток.

В качестве своей основной задачи исследователи ставили оценку репродуктивных исходов у женщин, прошедших плановую криоконсервацию ооцитов, а затем вернувшихся в клинику с желанием иметь ребенка.

Авторы делают заключение, что выбор между использованием уже имеющихся криоконсервированных ооцитов или первичным проведением свежего протокола ЭКО зависит от возраста женщины на момент повторного обращения, но обе эти стратегии, с высокой вероятностью, приводят к благоприятным репродуктивным результатам.

В связи с тем, что в целом ряде стран имеется тенденция к отсрочке деторождения, криоконсервация ооцитов, предположительно, может продлить репродуктивный период женщины и смягчить возрастное снижение фертильности. Несмотря на то, что большинство исследований были сосредоточены на женщинах, которые обращались для использования ранее криоконсервированных яйцеклеток, значительная часть женщин, которые не забеременели естественным путем, приступают к лечению бесплодия без использования своих криоконсервированных ооцитов. Отчеты о репродуктивных исходах у бывших пользователей криопрограмм скудны, а отсутствие алгоритмов реализации репродуктивной функции в этой группе женщин препятствует консультированию в отношении наиболее эффективной клинической стратегии.

В настоящем ретроспективном обсервационном одноцентровом исследовании приняли участие 843 женщины, которые прошли плановую витрификацию ооцитов в период с 2009 по 2019 гг. Женщины, которым было проведено сохранение фертильности по медицинским показаниям, были исключены.

Основным оцениваемым исходом была частота живорождений на одну пациентку после использования криоконсервированных ооцитов и после программ ЭКО с получением свежих ооцитов. Вторичными исходами были частота возвращения в клинику, коэффициент использования криоконсервированных ооцитов, лабораторные результаты при повторном обследовании и расчет частоты живорождения на перенос эмбриона.

Всего было выполнено 1353 цикла криоконсервации ооцитов (среднее±стандартное отклонение,  $1,6\pm 0,9$  на пациента). На момент проведения криоконсервации средний возраст составлял  $36,5\pm 2,8$  года, средний уровень антимюллерова гормона (АМГ) —  $2,3\pm 2,0$  нг/мл, у 174 (20,6%) женщин был партнер. Криоконсервировали в среднем  $13,9\pm 9,2$  зрелых ооцитов. 231 (27,4%) женщина вернулась в клинику в среднем через  $39,9\pm 23,4$  месяца после сохранения ооцитов. По возвращении средний возраст составил  $40,4\pm 3,1$  года, средний АМГ —  $1,5\pm 1,5$  нг/мл, и у 158 из 231 (68,3%) пациенток был партнер.

В качестве первой из возможных программ вспомогательных репродуктивных технологий 110 пациенток из 231 (47,6%) воспользовались замороженными ранее ооцитами, 50 (21,6%) провели внутриматочную инсеминацию, а 71 (30,7%) прошли протокол ЭКО с использованием свежих собственных ооцитов. Кумулятивная частота живорождения составила 45,9%. В общей сложности 141 женщина использовала криоконсервированные ранее ооциты на каком-то этапе лечения.

В подгруппе из 90/231 (39,0%) пациенток использовались исключительно криоконсервированные ооциты. 52 из 231 (22,5%) пациенток проходили ЭКО исключительно с использованием свежих собственных ооцитов. Частота живорождения составила 37/90 (41,1%) в первой подгруппе и 25/52 (48,1%) во второй подгруппе.

### РАЗДЕЛ 3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ESHRE О ВОЗДЕЙСТВИИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

В 2024 г. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии был опубликован целый ряд информационных бюллетеней, призванных привлечь внимание не только узких специалистов репродуктивной медицины, но и врачей других специальностей, организаторов здравоохранения и широкой общественности в целом [6].

В настоящем выпуске новостей вашему вниманию представлена адаптированная версия по воздействию факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины.

#### Основные положения

- Показатели рождаемости снижаются во всем мире и на протяжении десятилетий были ниже требуемого коэффициента воспроизводства населения в ЕС.
- Каждый шестой человек в мире в какой-то момент своей жизни сталкивается с вынужденным бесплодием.
- Помимо возраста, на женскую фертильность влияют такие факторы, как заболевания репродуктивной и эндокринной систем, генетические особенности, образ жизни и воздействие окружающей среды, в том числе на рабочем месте.
- Воздействие окружающей среды, включая загрязнение воздуха и химические вещества, производимые человеком, коррелируют с нарушением полового созревания, повышенным риском выкидышей, эндометриозом, нарушениями овуляции, бесплодием и ранней менопаузой.
- Эксперименты на животных подтверждают причинно-следственную связь между воздействием обычных химических веществ, производимых человеком, и неблагоприятными репродуктивными последствиями.
- Каждый человек на протяжении всей жизни подвергается воздействию химических веществ, производимых человеком, и загрязнению воздуха, которые могут достигать яйцеклеток, подвергая опасности ограниченный запас яйцеклеток, а также проникать через плаценту, тем самым подвергая опасности плод.
- Производство и использование химических веществ растет.
- Большинство химических веществ, представленных на рынке, не были протестированы на репродуктивную токсичность.

По приблизительным оценкам, сегодня на рынке представлено около 100 000 различных синтетических химикатов. Примерно 70% этих химических веществ не были должным образом оценены на предмет токсичности. Тестирование на репродуктивную токсичность требуется только для химических веществ, производимых или импортируемых в значительных количествах, при этом их значительная часть не подвергается проверке на предмет их потенциального воздействия на репродуктивную функцию. Даже при проведении тестирования надежность стандартных тестов в прогнозировании воздей-

ствия на репродуктивную функцию человека остается предметом дискуссий.

Помимо химических загрязнителей, качество воздуха также является важным фактором, влияющим на фертильность женщин. Загрязнение воздуха представляет собой сложную смесь твердых частиц, оксидов азота, серы, озона, металлов и летучих органических соединений. Загрязнение воздуха ежегодно приводит к гибели миллионов людей во всем мире. В 2020 г. 96% городского населения в ЕС подвергалось воздействию мелкодисперсных твердых частиц, содержание которых превышало санитарные пороговые значения, установленные Всемирной организацией здравоохранения. Кроме того, исследования выявили присутствие химических смесей и частиц, загрязняющих воздух, в фолликулярной жидкости яичников, что свидетельствует о прямом воздействии на развивающиеся яйцеклетки человека.

По сути, люди постоянно подвергаются воздействию смесей химических веществ из различных источников, включая профессиональную и бытовую деятельность, воздух в помещении и на улице, потребление воды и продуктов питания, а также использование потребительских товаров. Это воздействие распространяется на все этапы жизни, от половых клеток и плода до детей и взрослых.

Окружающая среда влияет на становление и развитие репродуктивной системы. Раннее развитие репродуктивной системы по своей природе подвержено внешним воздействиям, о чем свидетельствует, например, опыт назначения диэтилstilбестрола (DES). В то время как беременные женщины, принимавшие эти препараты (Диэтилstilбестрол является антиэстрогеном. Он активно назначался в США беременным женщинам с целью пролонгирования беременности с 1940-х по 1970-е гг.), не имели побочных эффектов, их дети в дальнейшем подвергались повышенному риску развития рака и бесплодия.

Период до родов считается критическим периодом уязвимости, в течение которого воздействие окружающей среды может оказать серьезное воздействие на развивающийся мозг, репродуктивные органы и фолликулярный резерв яичников. Изменения в развитии могут проявляться в виде повышенного риска врожденных дефектов, а также нарушений полового созревания, овуляторной функции, нарушений менструального цикла, повышенной предрасположенности к выкидышам, бесплодию и преждевременному репродуктивному старению, которые в совокупности называются синдромом дисгенезии яичников.

Воздействие окружающей среды в зрелом возрасте в свою очередь может повлиять на репродуктивное здоровье. Доказано, что качество воздуха напрямую связано с женской фертильностью. Низкое качество воздуха связано со снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ) у женщин репродуктивного возраста, что указывает на ускоренное истощение овариального резерва. Также когортные исследования демонстрируют связь между уровнем загрязнения воздуха и снижением частоты как самопроизвольного, так и медикаментозного зачатия, а также увеличением частоты выкидышей.

Кроме того, уровень химических веществ, производимых человеком, связан со снижением показателей фертильности у женщин. Воздействие химических веществ окружающей среды связано с уменьшением овариального резерва и более ранним наступлением менопаузы. Воздействие химических веществ, вероятно, связано с повышенным риском развития таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников и эндометриоз.

Значительное количество женщин репродуктивного возраста активно работает на производстве и потенциально подвергается повышенному воздействию вредных веществ до и во время беременности. Вызывает озабоченность отсутствие понимания того, обеспечивают ли действующие стандарты профессиональной безопасности адекватную защиту фертильности и развивающегося плода.

Все люди подвержены воздействию сложных смесей химических веществ и загрязнению воздуха, но степень воздействия этих факторов окружающей среды варьируется в зависимости от образа жизни, социально-экономического статуса, географического положения и рода занятий. Такая изменчивость создает проблемы для всесторонней оценки воздействия окружающей среды в когортных исследованиях. Проблема женской фертильности остается областью, в которой проведено ограниченное число исследований, что затрудняет эффективную оценку рисков.

Нами опубликованы рекомендации ESHRE по смягчению отрицательного воздействия окружающей среды на женскую фертильность.

#### 1. Содействие исследованиям

- Продвижение и финансирование исследований, направленных на выявление факторов окружающей среды, включая воздействие на рабочем месте, способствующих репродуктивным заболеваниям и бесплодию.
- Создание и поддержание в рабочем состоянии системы сбора цифровых медицинских данных для долгосрочного мониторинга тенденций в области репродуктивного здоровья.

#### 2. Повышение осведомленности

- Информирование общественности о потенциальных рисках, связанных с загрязнением окружающей среды.
- Проведение обучения медицинских работников, чтобы они умели информировать пациентов о воздействии факторов окружающей среды.
- Помощь государственным органам управления в осознании срочности и важности решения проблем репродуктивного здоровья, связанных с факторами окружающей среды, и выработке соответствующих мер.

#### 3. Поддержка профилактики

- Разработка и применение стратегии профилактики как на государственном, так и на индивидуальном уровнях для эффективного снижения рисков для окружающей среды и здоровья.
- Выполнение обязательств по внедрению Европейской химической стратегии обеспечения устойчивости.

## РАЗДЕЛ 4.

### ОЖИРЕНИЕ И МЕНОПАУЗА

Ожирение — это многофакторное, хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточный вес и ожирение определяются как аномальное или чрезмерное накопление жира, которое создает риски для здоровья, качества и продолжительности жизни. Избыток эктопического жира в организме может привести к выработке адипоцитокинов и медиаторов воспаления, которые нарушают метаболизм глюкозы и жиров, тем самым повышая кардиометаболические и онкологические риски.

В период менопаузы гормональные изменения и изменения состава тела приводят к нарастанию висцерального ожирения, что усугубляет женское здоровье на кардиометаболическом, механическом и психическом уровнях. Ожирение было идентифицировано как важный модификатор репродуктивных гормонов. В среднем возрасте женщины ожирение связано с изменениями менструального цикла (ановуляторные циклы, аномальные маточные кровотечения), симптомами менопаузы, включая приливы, плохое качество сна, ломоту и боли в суставах, жалобы со стороны мочеполовой системы и снижение качества жизни. Однако взаимосвязь между весом, климактерическим процессом, старением и уровнем гормонов остается малоизученной. Женщины с ожирением имеют повышенный риск тромбозной болезни при использовании гормональной менопаузальной терапии (МГТ), и это, вероятно, является основным фактором, определяющим назначение или неназначение МГТ. Однако этот риск зависит от пути приема и типа МГТ. Применение только эстрогеновой или комбинированной МГТ с трансдермальными эстрогенами не увеличивает риск тромботического события у женщин с ожирением.

Для этого обзора была проанализирована литература с использованием PubMed®, Embase® и Scopus® до ноября 2023 г. по ключевым словам: ожирение, менопауза, жировая масса, гормональная терапия, вазомоторные симптомы, остеопороз.

Исследования показывают, что как эстрадиол (E2), так и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), играют роль в регулировании энергетического баланса. Эстрадиол влияет на многочисленные пути энергетического гомеостаза, такие как контроль центральной нервной системы (ЦНС) над потреблением пищи и расходом энергии, регуляция накопления липидов и метаболизма в жировой ткани, а также чувствительность к инсулину.

Расход энергии в состоянии покоя в постменопаузе ниже, чем в пременопаузе. У женщин в пременопаузе фармакологическое подавление половых гормонов путем длительного введения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона снижает, тогда как добавление трансдермального E2 компенсирует это снижение.

После менопаузы наблюдается явный прирост жировой массы и уменьшение мышечной. Это, вероятно, объясняет, почему не наблюдается ускоренного увеличения

веса или индекса массы тела (ИМТ) в период менопаузы. Данные согласуются с растущим наблюдением о том, что, хотя ИМТ является устоявшимся индикатором кардио-метаболического риска, он далеко не так информативен, как окружность талии.

Международный сводный анализ 11 проспективных исследований подтвердил зависимость между более высоким ИМТ и более поздней менопаузой.

В проспективном когортном исследовании, включившем 78 759 женщин в пременопаузе, за которыми наблюдали с 1989 по 2011 гг., у женщин с недостаточным весом вероятность ранней менопаузы была на 30% выше. Напротив, женщины с избыточным весом имели значительно более низкие шансы на раннюю менопаузу (на 21–30%).

Интересно, что маркеры овариального резерва, АМГ и ФСГ были значительно ниже у женщин с ожирением, чем у женщин без ожирения, а ИМТ отрицательно коррелировал с уровнями АМГ во всех исследуемых популяциях. Было также высказано предположение, что низкие уровни АМГ в сыворотке крови во время менопаузального перехода связаны с высокими маркерами ожирения и могут быть предикторами будущих кардио-метаболических осложнений, ассоциированных с ожирением.

Раннее полученные данные о том, что ожирение защищает от переломов, повлияли на клиническую практику, а ИМТ стал частью инструмента оценки риска переломов (FRAX). Исследования продемонстрировали положительную корреляцию между минеральной плотностью костной ткани (МПК) и ИМТ и меньшую частоту переломов шейки бедра у взрослых с ожирением. Тем не менее, хотя МПК выше при ожирении, это увеличение может быть недостаточно, чтобы компенсировать негативные факторы, влияющие на здоровье костей, включая биомеханические факторы, такие как геометрия и качество кости.

Систематический обзор и метаанализ 121 исследования продемонстрировали более высокую МПКТ поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава, шейки бедра и лучевой кости среди мужчин и женщин (в пре- и постменопаузе) с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом. В противоположность этому, недавнее ретроспективное исследование идентифицировало абдоминальное ожирение как негативный предиктор здоровья костей у пожилых людей, независимо от ИМТ, с перевернутой U-образной кривой и точкой перегиба при окружности талии 95 см, рассматриваемой как клинический параметр абдоминального ожирения.

Ожирение связано с рядом других специфических параметров или аспектов менопаузы, включая урогенитальные симптомы, сексуальную функцию и качество жизни. Женщины с избыточным весом или ожирением чаще сталкиваются с недержанием мочи, существенно влияющим на качество их жизни.

Важным клиническим состоянием, которое следует учитывать у женщин в постменопаузе, является наличие саркопенического ожирения, определяемого избыточным ожирением и низкой массой скелетных мышц. Саркопеническое ожирение является предиктором инвалидизации и выживаемости.

Ожирение также увеличивает тяжесть симптомов сексуальной дисфункции, что приводит к снижению сексуального желания, возбуждения и оргазма. Кроме того, поскольку ожирение повышает вероятность развития сопутствующих заболеваний, таких как СД 2 типа, дислипидемия и гипертония, эти состояния, в свою очередь, снижают сексуальную активность. Также люди с ожирением чаще испытывают тревогу и/или депрессию, которые прямо или косвенно влияют на сексуальную функцию.

В соответствии с последними рекомендациями, МГТ остается основным методом лечения симптомов менопаузы. МГТ должна быть индивидуализирована в соответствии с потребностями, симптомами и клиническими состояниями женщины. Кроме того, важно подобрать оптимальную МГТ с точки зрения типа, пути, дозы и продолжительности приема с учетом эффективности, переносимости, приверженности и любых других соответствующих аспектов. В этом смысле при назначении МГТ следует иметь в виду ожирение, поскольку жировая ткань — это эндокринная ткань, вырабатывающая эстрогены. **Научные общества сходятся во мнении, что МГТ считается безопасным и рекомендуемым вариантом ведения женщин с симптомами менопаузы в возрасте до 60 лет или менее чем через 10 лет после менопаузы. При этом МГТ не следует назначать в профилактических целях, за исключением случаев преждевременной недостаточности яичников.**

Женщины с повышенным ИМТ имеют более высокий риск тромбозомболической болезни (ВТЭО) и при использовании МГТ (ОШ 2,5, 95% ДИ, 1,7–3,7 [избыточная масса тела]; ОШ 3,9, 95% ДИ, 2,2–6,9 [ожирение]) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Риск зависит от пути и типа МГТ, а также от тяжести ожирения. Женщины с избыточной массой тела сталкиваются с повышенным риском тромбозомболических осложнений при использовании пероральных МГТ (комбинированных или только эстрогенов), хотя абсолютный риск, особенно у женщин в возрасте до 60 лет, низок. Трансдермальная МГТ (с прогестероном или без него) не связана с повышенным риском; следовательно, трансдермальный путь должен быть предпочтительным у пациентов с риском или анамнезом ВТЭО.

Существует несколько исследований, в которых анализируется риск использования любого типа МГТ у женщин с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Именно по этой причине в настоящее время назначение МГТ должно быть индивидуальным, с учетом рисков и преимуществ. Несмотря на это, данные о трансдермальной МГТ свидетельствуют о том, что применение только эстрогеновой или комбинированной трансдермальной МГТ не увеличивает риск тромботического события у женщин с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> но  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>).

Таким образом, для женщин с ожирением комбинированная пероральная МГТ не должна быть препаратом первой линии, поскольку имеет место повышенный риск ВТЭО. Применение только эстрогеновой или комбинированной трансдермальной МГТ не увеличивает риск тромботических событий у женщин с ожирением.

## РАЗДЕЛ 5. СЕМЬИ МУЖЧИН С ПРОБЛЕМАМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ИМЕЮТ ПОВЫШЕННЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕСКОЛЬКИХ ВИДОВ РАКА

Исследование, опубликованное в журнале *Human Reproduction*, одном из ведущих мировых журналов по репродуктивной медицине, показало, что семьи мужчин, у которых очень мало сперматозоидов или они вообще отсутствуют в сперме, имеют более высокий риск развития рака, в том числе рака в более молодом возрасте, по сравнению с семьями фертильных мужчин [8].

Риск и тип рака сильно варьировались в зависимости от того, была ли у мужчин снижена концентрация сперматозоидов (олигозооспермия) или они отсутствовали (азооспермия), при этом несколько видов рака были идентифицированы в различных кластерах семей.

Исследователи во главе с доктором Джоэми Рамзи, доцентом Университета штата Юта, Солт-Лейк-Сити, США, надеются, что их результаты улучшат понимание биологических механизмов, участвующих как в развитии рака, так и бесплодия. Это позволит врачам делать более точные прогнозы риска развития рака у мужчин с проблемами фертильности и их родственников, а также улучшать консультирование семей.

«В этом исследовании мы хотели описать степень, в которой модели риска развития рака варьируются между семьями субфертильных мужчин, и наблюдается ли этот риск во всех семьях или обусловлен небольшим подмножеством семей, подобно тому, как мутации в гене BRCA увеличивают риск рака молочной железы в семьях, которые являются носителями этой мутации, — сказал д-р Рамзи. — Выявляя семьи с похожими типами рака, мы можем обнаружить факторы, которые участвуют как в бесплодии, так и в раке».

Доктор Рамзи и его коллеги взяли результаты спермограмм, проведенных в период с 1996 по 2017 гг. у 786 мужчин, и сопоставили их с информацией о 5674 фертильных мужчинах в общей популяции, у которых был хотя бы один ребенок, чтобы убедиться, что они фертильны. Среди мужчин с проблемами фертильности у 426 была выявлена азооспермия, у 360 — тяжелая олигозооспермия (менее 1,5 миллиона сперматозоидов на миллилитр спермы).

Исследователи собрали информацию о родственниках первой, второй и третьей степени родства, используя базу данных населения штата Юта. Диагнозы рака были выявлены из Онкологического реестра штата. «Мы одновременно оценили риск развития нескольких типов рака в каждой семье, а затем провели кластерный анализ, чтобы найти группы семей со схожими моделями риска развития нескольких видов рака», — сказал доктор Рамзи. «Это первое исследование, описывающее эти множественные раковые паттерны в семьях с субфертильными мужчинами», — отметил он.

Когда исследователи изучили все семьи мужчин с азооспермией, они увидели значительно повышенный риск пяти видов рака: рак костей и суставов (на 156% повышенный риск), рак мягких тканей, такой как саркомы (на 56% повышенный риск), рак матки (на 27% повышенный риск), лимфомы Ходжкина (на 60% повышенный риск) и рак щитовидной железы (повышенный риск на 54%).

В семьях мужчин с тяжелой формой олигозооспермии был значительно повышен риск развития трех видов рака: рака толстой кишки (повышенный риск на 16%), рака костей и суставов (повышенный риск на 143%) и рака яичек (повышенный риск на 134%). Исследователи также обнаружили снижение риска развития рака пищевода на 61%.

Кроме того, выяснилось, что риск развития рака и его типы сильно различаются среди семей мужчин с проблемами фертильности, как в зависимости от типа субфертильности, так и в пределах типа субфертильности. Это может объяснить противоречивую связь между субфертильностью и раком в предыдущих исследованиях. Например, исследование обнаружило повышенный риск развития рака яичек только в трети кластеров семей олигозооспермических мужчин, но повышение риска варьировалось от 4 до 24 раз в зависимости от семейного кластера.

Среди семей мужчин с азооспермией исследователи выделили 13 кластеров семей. В одном кластере, в который входило большинство семей, риск развития рака был таким же, как в общей популяции.

«Наше исследование выявило несколько уникальных моделей риска развития рака в семьях мужчин с низкой фертильностью. Когда члены семьи разделяют модели риска развития рака, это говорит о том, что у них есть общие генетические, экологические или медицинские привычки. Генетические и экологические воздействия также могут действовать вместе, увеличивая риск развития рака. Определив, какие группы семей имеют схожие модели риска развития рака, мы можем улучшить наше понимание биологических механизмов как рака, так и бесплодия», — сказал доктор Рамзи. Исследователи провели генетическое секвенирование, чтобы найти специфические генетические мутации, которые могут быть причиной связи между субфертильностью и раком, наблюдаемыми в этом исследовании.

К сильным сторонам исследования можно отнести использование данных из регистров населения для определения структуры семьи, диагностики рака и субфертильности. Ограничения включают в себя отсутствие показателей спермы для фертильных мужчин, недостаток информации о других состояниях здоровья, факторах риска, связанных с образом жизни, таких как курение и ИМТ, а также воздействие факторов риска окружающей среды среди мужчин с субфертильностью; и, наконец, что все мужчины с проблемами фертильности в этом исследовании наблюдались в клинике по лечению бесплодия и, следовательно, представляют собой подгруппу от общей популяции субфертильных мужчин, которые имели социально-экономические возможности для обращения к врачу-репродуктологу.

### 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. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) statement on the recent Alabama supreme court ruling. *ESHRE News*. 2024. <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>
2. ASRM 2024, ASRM CONDEMNS PROFOUNDLY MISGUIDED AND DANGEROUS COURT DECISION IN ALABAMA. 2024. <https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/fertility-in-the-news/asrm-condemns-dangerous-court-decision-alabama/>
3. ACOG Statement on Alabama Supreme Court IVF Decision. 2024. [https://www.acog.org/news/news-releases/2024/02/acog-statement-on-alabama-supreme-court-ivf-decision?utm\\_source=redirect&utm\\_medium=web&utm\\_campaign=int](https://www.acog.org/news/news-releases/2024/02/acog-statement-on-alabama-supreme-court-ivf-decision?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=int)
4. The Association of Reproductive and Clinical Scientists (UK), ARCS DENOUNCES "DANGEROUS PRECEDENT" COURT DECISION IN ALABAMA. 2024. <https://www.arcsScientists.org/arcs-denounces-dangerous-precedent-court-decision-in-alabama/>
5. Loreti S, Darici E, Nekkebroeck J, et al. A 10-year follow-up of reproductive outcomes in women attempting motherhood after elective oocyte cryopreservation. *Hum Reprod*. December 2023. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead267>
6. Factsheet on environmental exposure and female reproductive health. European Society of Human Reproduction and Embryology. Published March 2024. Fact sheets (eshre.eu) <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources/Fact-sheets>
7. Palacios S, Chedraui P, Sánchez-Borrego R, Coronado P, Nappi RE. Obesity and menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2312885>
8. Ramsay J, Madsen M, Horns J, Hanson H, et al. Describing patterns of familial cancer risk in subfertile men using population pedigree data. *Human Reproduction*. 2024;39(4):822-833. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead270>

Рукопись получена: 24.06.2024. Одобрена к публикации: 24.06.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

## 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](mailto:barmina.irina@endocrincentr.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций, выпуск 3 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12740>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 3. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12740>

## РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ



© Е.В. Шляхто<sup>1</sup>, Г.Т. Сухих<sup>2</sup>, В.Н. Серов<sup>2</sup>, И.И. Дедов<sup>3</sup>, Г.П. Арутюнов<sup>4</sup>, И.А. Сучков<sup>5</sup>, Я.А. Орлова<sup>6</sup>, Е.Н. Андреева<sup>3</sup>, С.В. Юренева<sup>2</sup>, И.С. Явелов<sup>7</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>8</sup>, С.В. Виллевалде<sup>1</sup>, О.Р. Григорян<sup>3\*</sup>, Е.Н. Дудинская<sup>9</sup>, Е.А. Илюхин<sup>10</sup>, Н.А. Козиолова<sup>11</sup>, И.В. Сергиенко<sup>12</sup>, А.А. Сметник<sup>2</sup>, Н.И. Тапильская<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>5</sup>Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

<sup>6</sup>Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>7</sup>Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

<sup>8</sup>Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>10</sup>ООО «Медальп», Санкт-Петербург, Россия

<sup>11</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>12</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, боящихся принести пациенткам больше вреда, чем пользы. Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно. В представленном согласительном документе проведен анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создан свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций, и обоснованно назначать МГТ в реальной практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** менопаузальная гормональная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания; сахарный диабет; венозные тромбозно-эмболические осложнения.

## RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA PRESCRIBING MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES. CONSENSUS DOCUMENT OF THE RUSSIAN CARDIOLOGICAL SOCIETY, RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, RUSSIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS, EURASIAN ASSOCIATION OF THERAPISTS, ASSOCIATION OF PHLEBOLOGISTS OF RUSSIA

© Evgeny V. Shlyakhto<sup>1</sup>, Gennady T. Sukhikh<sup>2</sup>, Vladimir N. Serov<sup>2</sup>, Ivan I. Dedov<sup>3</sup>, Grigory P. Arutyunov<sup>4</sup>, Igor A. Suchkov<sup>5</sup>, Yana A. Orlova<sup>6</sup>, Elena N. Andreeva<sup>3</sup>, Svetlana V. Yureneva<sup>2</sup>, Igor S. Yavelov<sup>7</sup>, Maria I. Yarmolinskaya<sup>8</sup>, Svetlana V. Villevalde<sup>1</sup>, Olga R. Grigoryan<sup>3\*</sup>, Ekaterina N. Dudinskaya<sup>9</sup>, Evgeniy A. Ilyukhin<sup>10</sup>, Natalya A. Koziolova<sup>11</sup>, Igor V. Sergienko<sup>12</sup>, Antonina A. Smetnik<sup>2</sup>, Natalya I. Tapilskaya<sup>8</sup>

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



<sup>1</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Ryazan State Medical University I.P. Pavlova, Ryazan, Russia

<sup>6</sup>Medical Research and Educational Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

<sup>7</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>8</sup>Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Otta, St. Petersburg, Russia

<sup>9</sup>Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>10</sup>Medalp LLC, St. Petersburg, Russia

<sup>11</sup>Perm State Medical University named after acad. E.A. Wagner, Perm, Russia

<sup>12</sup>National Medical Research Center of Cardiology E.I. Chazov, Moscow, Russia

Menopausal symptoms can disrupt the life course of women at the peak of their career and family life. Currently, the most effective treatment for these manifestations is menopausal hormone therapy (MHT). The presence of cardiovascular and metabolic diseases in itself does not exclude the possibility of prescribing MHT to relieve menopausal symptoms and improve quality of life. However, often an obstacle to the use of this type of hormonal therapy is the fear of doctors who are afraid of doing more harm to patients than good. Caution is especially important when it comes to women with underlying health conditions. Moreover, it should be recognized that there is a lack of high-quality research regarding the safety of MHT for major chronic non-infectious diseases and common comorbid conditions. The presented consensus document analyzed all currently available data obtained from clinical trials of various designs and created a set of criteria for the acceptability of prescribing MHT to women with concomitant cardiovascular and metabolic diseases. Based on the presented document, doctors of various specialties who advise women in menopause will receive an accessible algorithm that will allow them to avoid potentially dangerous situations and reasonably prescribe MHT in real practice.

**KEYWORDS:** menopausal hormone therapy; cardiovascular diseases; metabolic diseases; diabetes; venous thromboembolic complications.

**Сопредседатели:** Е.В. Шляхто, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Дедов, Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков

**Ответственный секретарь рабочей группы:** Я.А. Орлова

**Рабочая группа:** Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, И.С. Явелов, М.И. Ярмолинская, С.В. Виллевалде, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, Е.А. Илюхин, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, А.А. Сметник, Н.И. Тапильская

**Эксперты:** Н.В. Артымук, А.Г. Арутюнов, В.Е. Балан, И.И. Баранов, С.А. Бобров, Р.И. Габидуллина, Н.Ю. Григорьева, И.В. Губарева, О.В. Дженина, Ю.Э. Доброхотова, С.О. Дубровина, Е.В. Енькова, Е.И. Ермакова, С.К. Зырянов, Н.Ю. Каткова, Л.Ю. Карахалис, Т.В. Кирсанова, Т.Ю. Кузнецова, Т.А. Макаренко, Л.И. Мальцева, С.В. Мальчикова, С.В. Недогада, С.Ю. Никулина, Т.А. Обоскалова, М.М. Петрова, А.Г. Плисюк, В.И. Подзолков, Н.М. Подзолкова, А.Э. Протасова, И.В. Савельева, Е.А. Сандакова, И.В. Сахутдинова, М.С. Селихова, Т.М. Соколова, Л.С. Сотникова, Н.В. Спиридонова, Е.И. Тарловская, И.В. Фомин, М.Б. Хамошина, А.И. Чесникова, Г.А. Чумакова, И.И. Шапошник

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АСБ — атеросклеротическая бляшка
- ВВА — вульвовагинальная атрофия
- ВМС — внутриматочная система
- ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, включающие ТГВ и/или ТЭЛА
- Г — гестагены
- ГТ — гормональная терапия
- ГУМС — генитоуринарный менопаузальный синдром

- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ДИД — дидрогестерон
- ДРСП — дроспиренон
- ЗПА — заболевания периферических артерий
- Е — эстрадиол
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМ — инфаркт миокарда
- КЭЭ — конъюгированные эквин-эстрогены
- КС — климактерический синдром
- ЛНГ — левоноргестрел
- Лп(а) — липопротеин а
- ЛС — лекарственное средство
- МГТ — менопаузальная гормональная терапия
- МП — микронизированный прогестерон
- МПА — медроксипрогестерона ацетат
- МС — метаболический синдром
- НП — неприменимо
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОКС — острый коронарный синдром
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ОР — относительный риск
- ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников
- ПО — пероральное введение
- ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия
- РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
- РМЖ — рак молочной железы
- САД — систолическое артериальное давление
- СД — сахарный диабет
- СПЯ — синдром поликистозных яичников

- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- СЭ — системные эмболии
- ТГ — триглицериды
- ТГВ — тромбоз глубоких вен
- ТД — трансдермальное введение
- ТИА — транзиторная ишемическая атака
- ТПВ — тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит), включает тромбоз варикозных и неварикозных поверхностных вен
- ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
- ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
- ФП — фибрилляция предсердий
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- Э — эстрогены
- НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности
- MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) — средняя амплитуда гликемических экскурсий

## ВВЕДЕНИЕ

Распоряжением Правительства РФ от 29.12.2022 г. № 4356-р утверждена Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Одной из важных задач государственной политики становится сохранение здоровья женщин всех возрастов, улучшение качества жизни и увеличение периода активного долголетия [1]. Для реализации этой стратегии в здравоохранении крайне важен междисциплинарный подход. Врачам-интернистам совместно с врачами акушерами-гинекологами необходимо выявлять женщин, вступивших в период менопаузального перехода, для своевременного оказания им необходимой помощи.

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни: 75% женщин 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы; в 28,5% случаев это приливы средней или тяжелой степени выраженности; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [2]. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является МГТ [3, 4].

Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, боящихся принести пациенткам больше вреда, чем пользы.

Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно.

Таким образом, цель согласительного документа:

провести анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создать свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в реальной практике.

## РАЗДЕЛ 1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, СИМПТОМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ МЕНОПАУЗЫ

**Менопаузальный переход** характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, являющимся отражением изменчивости гормональной секреции и овуляторной функции (рис. 1.1).

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации (рис. 1.1) [6, 7].

**Перименопауза** включает период менопаузального перехода + 1 год после последней менструации (рис. 1.1).

**Перименопауза** начинается с нарушения регулярности менструального цикла («фаза менопаузального перехода») и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длиться до 4–8 лет (рис. 1.1) [8].

**Постменопауза** — период жизни после последней менструации (рис. 1.1).

**Климактерический синдром** — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [9].

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [10], в РФ он находится в диапазоне от 49 до 51 года [9]. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств.

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы [11, 12]. Вазомоторными симптомами страдают до 80% женщин в перименопаузе [13]. Нарушения сна встречаются у 39–47% женщин в перименопаузе и в 35–60% в постменопаузе [14]. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [15].

Вазомоторные симптомы и другие проявления климактерического синдрома не только ухудшают качество жизни женщин и ограничивают их функциональные возможности, но и ассоциированы с повышением риска развития ИБС в 1,34 раза, риска любых ССЗ — в 1,48 раза [16].

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы генито-уринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульвовагинальной атрофии (ВВА) [17]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания

(внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [17].

### Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

- 1) преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет);
- 2) раннюю (40–44 лет);
- 3) своевременную (45–55 лет);
- 4) позднюю (старше 55 лет).

По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в том числе хирургическую менопаузу).

## РАЗДЕЛ 2. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МГТ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

### Показания к назначению МГТ [4]

- Лечение вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни.
- Лечение симптомов ГУМС, сексуальной дисфункции.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Восполнение дефицита эстрогенов при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и ранней менопаузе; при двусторонней овариэктомии.

### Противопоказания к назначению МГТ [4]

- Кровотечение из половых путей неясного генеза.
- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки).
- Острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени.

Менархе				ПМ (0)						
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	<b>РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД</b>				<b>ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД</b>		<b>ПОСТМЕНОПАУЗА</b>			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
Продолжительность	Различная				Различная	1–3 года	2 года (1+1)	3–6 лет	Остальной период жизни	
<b>Основные критерии</b>										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
<b>Подтверждающие критерии</b>										
Эндокринные										
ФСГ			Низкий	Различный*	↑Различный*	↑>25 МЕ/л **	Различный*	Стабильный*		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
<b>Описательные характеристики</b>										
Симптомы						Вазомоторные симптомы: вероятно	Вазомоторные симптомы: Весьма вероятно			Усугубление: симптомы атрофии мочеполового тракта

Рисунок 1.1. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10). При ПНЯ, СПЯ, после гистерэктомии, на фоне приема КОК, ВМС-ЛНГ-критерии STRAW+10 неприменимы.

- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоз эмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоз эмболия легочной артерии).
- Инфаркт миокарда.
- Ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения.
- Наличие миомы матки с субмукозным расположением узла.
- Наличие полипа эндометрия.
- Аллергия к компонентам МГТ.
- Кожная порфирия (для эстрогенного компонента).
- Прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

### РАЗДЕЛ 3. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МГТ

#### Системная МГТ

Системная МГТ является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и других климактерических проявлений, включая ГУМС. Большинство лекарственных препаратов МГТ одобрены для профилактики постменопаузального остеопороза, за исключением ультранизкодозированных форм.

В таблице 3.1 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для системной МГТ.

Таблица 3.1. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты и их комбинации для системной МГТ

<b>Комбинированная терапия эстроген/гестаген в циклическом режиме (в перименопаузе)</b>	
<b>Фиксированные комбинации (эстроген/гестаген)</b>	
Эстрадиол/Дидрогестерон (1 мг/10 мг; 2 мг/10 мг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/Левоноргестрел (150 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/Норгестрел (500 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/Ципротерона ацетат (1 мг)	
<b>Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген/гестаген)</b>	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 200 мг Дидрогестерон 10 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 200–400 мг Дидрогестерон 10–20 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	Дидрогестерон 10 мг
<b>Монофазная комбинированная терапия эстроген/гестаген в непрерывном режиме (в постменопаузе)</b>	
<b>Фиксированные комбинации</b>	
Эстрадиол/Дидрогестерон (0,5 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг)	
Эстрадиол/Дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг, 1 мг/2 мг)	
<b>Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген/гестаген)</b>	
Эстрадиола валерат 2 мг	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон (100–200 мг)
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
	Микронизированный прогестерон (100–200 мг)
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
<b>Прочие эстрогены</b>	
Тиболон 2,5 мг	
<b>Монотерапия эстрогенами (для женщин после гистерэктомии)</b>	
Эстрадиола валерат 2 мг	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	

Таблица 3.2. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты для локальной МГТ

Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)
Эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)
Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)
Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)

### Локальная МГТ

Локальная терапия эстрогенами (эстриолом) используется у женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареуния или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием.

Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск ВТЭО, РМЖ, ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [18]. В таблице 3.2 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для локальной МГТ.

### Основные принципы назначения МГТ

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин в возрасте менее 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для старта МГТ — период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.
3. Индивидуализация МГТ проводится с учетом факторов риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов. Выбор дозы и лекарственной формы препарата, его состава, режима использования проводят с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний (ПНЯ (первичная/вторичная), СПЯ, наличия интактной матки/гистерэктомии, эндометриоз), коморбидных состояний, ее предпочтений и потребностей.
4. Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний.
5. Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.
6. Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка «польза/риск». Длительность терапии определяется целью терапии и балансом «польза/риск».
7. При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов. Персонифицировать дозировку МГТ с учетом факторов риска со стороны пациентки (ССЗ, риск РМЖ, остеопороза, коморбидные состояния и проч.) позволяет подбор минимальной

эффективной дозировки и способа доставки лекарственных препаратов [14, 15].

8. Назначение, коррекция или отмена МГТ, а также динамический контроль за эффективностью и переносимостью лечения находятся в зоне ответственности врача акушера-гинеколога.

### РАЗДЕЛ 4. МГТ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение — основные маркеры менопаузального метаболического синдрома [19]. По сравнению с репродуктивным периодом женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы подвержены более высокому риску прогрессирования инсулинорезистентности [20]. С возрастом риск развития метаболического синдрома (МС) увеличивается у женщин в 5 раз. Частота ССЗ повышается у женщин с нарушениями углеводного обмена в 5 раз [21].

Ожирение, особенно абдоминальное, тесно ассоциировано с МС, значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных [22].

Ожирение является независимым фактором риска развития ВТЭО. В рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) у женщин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) было отмечено 3-кратное увеличение риска ВТЭО по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ даже в группе плацебо [23].

При ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам [24]. После обнаружения связи минералокортикоидных рецепторов с дифференциацией жировой ткани установлена потенциальная роль прогестерона и прогестинов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [25]. По данным сравнительного исследования, назначения комбинированной МГТ, содержащей дроспиренон или дидрогестерон, у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом было показано достоверное снижение веса через 6 мес. терапии (с 74,2 до 72,4 кг в группе Э/ДДГ (p=0,03) и с 74,5 до 72,7 кг в группе Э/ДРСП (p=0,05)). Было отмечено улучшение показателей уровня глюкозы натощак (p<0,05) в обеих группах, улучшение показателей НОМА-IR (p=0,03) и MAGE было отмечено в группе Э/ДРСП (p<0,001) [26].

Частота СД 2 типа (СД2) в популяции женщин составляет: в 40–44 года — 1,2%, в 45–49 лет — 2,4%, в 50–54 года — 4,2%, в 55–59 лет — 9,4% [27]. Своевременное начало МГТ может отложить риск развития СД2. По данным WHI, терапия КЭЭ + МПА статистически значимо снижала заболеваемость СД2 — на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94;

$p=0,005$ ), что соответствует снижению на 16 случаев в пересчете на 10 000 женщин-лет. В когорте монотерапии КЭЭ число новых диагнозов СД2 сократилось на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,98), что соответствует снижению на 21 случай в пересчете на 10 000 женщин-лет [28].

По данным метаанализа 107 исследований, МГТ снижает риск развития СД2 на 30% (ОР=0,7; ДИ 95%=0,6–0,9), а при уже имеющемся СД на фоне МГТ происходит снижение уровня глюкозы натощак и НОМА-IR, а также наблюдается улучшение липидного профиля и снижение АД наряду со снижением степени абдоминального ожирения. На фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной МГТ у женщин с СД2 не было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [29].

При СД2 предпочтителен пероральный вид МГТ, при отсутствии противопоказаний. При назначении комбинированной МГТ важно учитывать метаболические эффекты гестагена, входящего в состав комбинированной МГТ: следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы [30].

Благоприятный эффект МГТ на углеводный обмен прекращается при отмене терапии.

Таким образом, МГТ может быть рассмотрена в качестве терапией менопаузальных симптомов у пациенток с СД2.

Совместимость сахароснижающей терапии с МГТ, заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4), тиреостатической и дофаминергической терапией с учетом путей введения отражена в таблице 4.1 [31].

### Ключевые положения

- Своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД2.
- Совместно с применением МГТ у женщин с ожирением рекомендуется проводить образовательные беседы с целью коррекции привычного образа жизни.
- У пациенток с СД2 предпочтительна пероральная МГТ. При наличии противопоказаний к пероральному приему или повышенного риска тромбозов возможно использовать трансдермальные формы МГТ.
- У женщин с сохраненной маткой следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы.
- МГТ имеет положительный эффект на гликемический профиль как у женщин без СД, так и у женщин с СД2.

## РАЗДЕЛ 5. МГТ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЯМИ, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН, ВЕНОЗНЫМИ ЭМБОЛИЯМИ

### 5.1. СОСТАВ МГТ И РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Считается, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск венозных тромбозов (ВТЭО) — тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) [32, 33]. Однако этот эффект, отмеченный в рандомизированных контролируемых исследованиях и выполненных на их основе метаанализах, может быть во многом связан с назначением достаточно «тромбогенных» препаратов на основе КЭЭ и МПА, а также с несвоевременным началом МГТ.

Так, по данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай-контроль», назначение комбинированной МГТ КЭЭ в сочетании с МПА ассоциировалось с наиболее высоким риском ВТЭО. Для перорального эстрадиола было отмечено достоверное повышение риска ВТЭО, и этот эффект был дозозависимым. В то же время для комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск ВТЭО не увеличивался ни при циклическом, ни при монофазном комбинированном режимах МГТ вне зависимости от дозы эстрадиола. Назначение трансдермального эстрадиола не было связано с увеличением риска ВТЭО как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ. Вне зависимости от ИМТ, назначение комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном, трансдермального эстрадиола как в монотерапии, так и в комбинации с гестагеном не было связано с увеличением риска ВТЭО. В когорте женщин, имевших в анамнезе эпизоды ВТЭО и/или получающих терапию антикоагулянтами, отмечены достоверное снижение риска ВТЭО при назначении трансдермального эстрадиола в монорежиме, а также отсутствие увеличения риска ВТЭО при комбинированном использовании трансдермального эстрадиола с гестагеном и перорального эстрадиола с дидрогестероном [34].

По данным наблюдательных исследований, на фоне применения трансдермального эстрадиола в низких (<50 мкг/сут) и более высоких дозах в монорежиме, а также его сочетания с гестагеном в циклическом или непрерывном режимах риск ВТЭО

Таблица 4.1. Совместимость МГТ и других фармакологических групп в эндокринологии

Группа препаратов	Комбинированная МГТ		Только эстроген-содержащая МГТ		Тиболон	Локальная МГТ
	ПО Э/Г	ТД Э/Г	ПО Э	ТД Э		
Пероральная сахароснижающая терапия	1	1	1	1	1	1
Инсулинотерапия	1	1	1	1	1	1
L-T4*	1	1	1	1	1	1
Тиреостатики	1	1	1	1	1	1
Агонисты дофамина**	2	2	2	2	2	1

Примечание: цифра 1 — прием данной терапии на фоне МГТ безопасен, противопоказаний не имеет. Цифра 2 — прием данной терапии на фоне МГТ в целом безопасен, может потребоваться титрация одного/двух компонентов.

\*При инициации терапии L-T4 может потребоваться коррекция его дозировки во избежание фибрилляции предсердий и остеопороза.

\*\*Прием МГТ не влияет на размер микро-/макропролактиномы.

не увеличивался [34–37]. При этом, с одной стороны, есть свидетельства, что трансдермальный путь поступления эстрогенов ассоциируется с более низким риском ВТЭО, чем его пероральный прием, с другой — есть указание на отсутствие различий [34, 35, 38–40]. Надлежащие рандомизированные контролируемые или иные клинические исследования по сопоставлению этих подходов пока отсутствуют.

В крупном исследовании реальной клинической практики EURAS-HRT (более 30 000 женщин) был подтвержден долгосрочный профиль безопасности дроспиренон-содержащих препаратов для МГТ в отношении ВТЭО. Риск ВТЭО на фоне МГТ с дроспиреноном был сопоставим, а риск серьезных артериальных тромбозмобильных событий (главным образом острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта) был достоверно ниже, чем при приеме другой МГТ (детального сопоставления по составу и особенностям другой МГТ не проводилось) [41].

В целом современная низкодозированная и ультра-низкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ [34, 40]. Однако оценка пользы и риска назначения МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия факторов риска ВТЭО.

По данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай-контроль», не было отмечено увеличения риска ВТЭО для тиболона [34].

Локальная терапия эстрадиолом симптомов ГУМС не приводит к увеличению риска венозных тромбозов и может использоваться у всех категорий пациенток [31].

ЛНГ-ВМС, содержащая 52 мг микронизированного левоноргестрела, также может быть использована как компонент МГТ. По данным исследований, применение ЛНГ-ВМС не приводило к повышению риска ВТЭО [41, 42].

При принятии решения о возможности и составе МГТ следует учитывать, что риск ВТЭО нельзя рассматривать отдельно от других тромботических рисков. Так что даже в случаях, когда не исключено некоторое повышение риска ВТЭО, этот эффект может нивелироваться снижением частоты артериальных тромбозов и других сердечно-сосудистых осложнений, что в итоге обеспечит нейтральное или положительное воздействие на смертность [32, 43, 44].

## 5.2. МГТ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ТРОМБОЗАМИ

### Венозные тромбозы

При остром ТГВ и/или ТЭЛА МГТ противопоказана.

Большинство экспертов рекомендуют отказаться от МГТ и у пациенток с ВТЭО в анамнезе [31, 45, 46]. Есть свидетельства отсутствия увеличения риска рецидива ВТЭО при трансдермальной МГТ на фоне лечения антикоагулянтами, однако данные о безопасности такого подхода после ВТЭО ограничены [37, 39].

При тяжелых менопаузальных симптомах, помимо локального применения эстрогенов, не исключается возможность использования наименьшей эффективной дозы трансдермального эстрадиола ( $\leq 50$  мкг/сут) или ультранизкодозированной (0,5 мг эстрадиола) пероральной комбинированной МГТ при соответствующей антикоагулянтной терапии [36, 37, 45, 46]. Также не исключено, что современная МГТ достаточно безопасна после планового прекращения использования антикоагулянтов у отдельных категорий больных с низким риском рецидива венозных тромбозов [37].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о риске МГТ при остром тромбозе поверхностных вен (ТПВ) и ТПВ в анамнезе [47]. Решение о возможности применения современной пероральной и трансдермальной МГТ при ТПВ должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей клинической ситуации, наличия факторов риска ВТЭО, а также наличия ТПВ в анамнезе как противопоказания к применению в инструкции к конкретному препарату.

В исследованиях по оценке риска ТГВ и/или ТЭЛА после перенесенного ТПВ не проводится разделение между тромбозом неварикозных и тромбозом варикозных поверхностных вен (варикотромбофлебитом). Варикотромбофлебит в первую очередь обусловлен наличием варикозного расширения вен, которое может быть устранено задолго до назначения МГТ.

Варикотромбофлебит в анамнезе следует считать ограничением для назначения МГТ при прямом указании на ТПВ в анамнезе как на противопоказание к применению в инструкции к конкретному препарату для МГТ.

### Варикозное расширение вен

Наличие варикозного расширения вен не является противопоказанием к МГТ и не должно влиять на принятие решения о назначении МГТ. На сегодняшний день нет данных, что МГТ увеличивает риск развития тромбоза варикозно измененных вен (варикотромбофлебита). Проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей перед назначением МГТ не требуется.

### Тромбофилии

Данных о безопасности МГТ при антифосфолипидном синдроме очень мало [39]. Из-за высокого риска венозных и/или артериальных тромбозов пероральная и трансдермальная МГТ у больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется. Потенциально ее возможность не исключена у женщин с невысокой активностью заболевания или бессимптомными изменениями отдельных лабораторных показателей, не имеющих дополнительных факторов риска тромбозов [47].

Данные о безопасности МГТ при бессимптомных тромбофилиях ограничены. В некоторых исследованиях установлен повышенный риск развития ВТЭО при пероральной МГТ на фоне ряда тромбофилий (дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит анти-тромбина, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII) [48, 49]. Однако этого недостаточно для однозначного запрета на проведение пероральной МГТ на фоне

бессимптомной тромбофилии, требуются дополнительные исследования данного вопроса.

Решение о возможности и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных факторов риска ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ [31, 40, 50]. Обследование на наличие тромбофилий перед началом МГТ не рекомендуется.

Семейный анамнез тромбозов (венозный или артериальный тромбоз у родственников 1 степени родства в возрасте до 50 лет) указывает на повышенный риск ВТЭО, однако не является основанием для запрета МГТ [17, 37, 51].

По имеющимся данным, трансдермальная МГТ не увеличивает риск ВТЭО у женщин с бессимптомной тромбофилией, однако свидетельства в пользу ее безопасности в этой клинической ситуации ограничены [37, 39, 49].

Ограничением для применения конкретного препарата является указание на семейный тромбофилетический анамнез и/или наличие определенных тромбофилий как противопоказание к применению в инструкции.

### 5.3. МГТ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С ОСТРЫМ НЕХИРУРГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

В настоящее время нет доказательств пользы от отмены МГТ перед хирургическими вмешательствами или при госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания (кроме тех, при которых МГТ противопоказана) [52]. При повышенном риске ВТЭО профилактика антикоагулянтами нивелирует потенциальный протромботический эффект гормональных препаратов. При стратификации риска ВТЭО у подобных больных продолжение МГТ рекомендуется рассматривать как дополнительный фактор риска ВТЭО.

## РАЗДЕЛ 6. МГТ У ПАЦИЕНТОК С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 1998 г. исследование HERS, первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование гормональной терапии (ГТ) эстрогенами и прогестинном для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) среди женщин в постменопаузе с установленной ИБС, не выявило

пользы в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности при использовании ГТ. Результаты этого исследования являются аргументом против начала ГТ для вторичной профилактики ИБС [53].

Более поздний метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ (большинство из которых принимали перорально), не выявил значительного увеличения смертности от всех причин, смертности от ССЗ или ИМ на фоне МГТ как в рамках первичной, так и в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ подгрупп, основанный на сроках начала МГТ, показал:

- у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы, были более низкая смертность (ОР=0,70; 95% ДИ=0,52–0,95) и меньшее количество сердечно-сосудистых событий (комбинация сердечно-сосудистой смерти и несмертельного ИМ) (ОР=0,52; 95% ДИ=0,29–0,96) [33];
- у женщин, начавших МГТ >10 лет от начала менопаузы, риск инсульта повышался без какого-либо влияния на смертность или другие исходы ССЗ [33].

В настоящее время старт МГТ не рекомендован женщинам с установленным диагнозом ИБС, включая стенокардию [40], а ИМ является противопоказанием к МГТ.

Манифестация ИБС на фоне приема МГТ, как правило, предполагает ее отмену. Хотя авторы уже упомянутого исследования HERS по его результатам заключают, что, учитывая благоприятную картину ишемических событий после нескольких лет МГТ, женщинам с ИБС, уже получающим это лечение, может быть целесообразно продолжить его [53]. Метаанализ, включивший 5766 пациенток с уже имеющимися ССЗ, показал, что абсолютный риск смерти, ИМ, стенокардии или реваскуляризации у этой категории больных на фоне МГТ был низок (табл. 6.1). Таким образом, у пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос об ее отмене должен быть решен индивидуально совместно кардиологом и гинекологом [33].

Пациенткам с инсультом в анамнезе рекомендуется избегать системной МГТ и требуется рассмотреть альтернативное (негормональное) лечение. В исследовании WHI повышенный риск ишемического инсульта был отмечен как в группе комбинированной МГТ (ОР=1,37; 95% ДИ=1,07–1,76), так и в группе монотерапии эстрогенами (ОР=1,35; 95% ДИ=1,07–1,70), независимо от исходного риска пациента [54, 55]. В метаанализе 4 исследований, включивших 719 участниц без сердеч-

**Таблица 6.1.** Риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти при гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований)

Результаты	Вторичная профилактика
Смерть от всех причин	ОР=1,04 (95% ДИ=0,87–1,24)
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	ОР=1,00 (95% ДИ=0,78–1,29)
Инфаркт миокарда	ОР=0,98 (95% ДИ=0,81–1,18)
Стенокардия	ОР=0,91 (95% ДИ=0,74–1,12)
Реваскуляризация	ОР=0,98 (95% ДИ=0,63–1,53)
Инсульт	ОР=1,09 (95% ДИ=0,89–1,33)

но-сосудистых заболеваний, риск инсульта повышался (ОР=1,32; 95% ДИ=1,12–1,56) по сравнению с плацебо. В метаанализе исследований, выполненных в рамках вторичной профилактики ССЗ (5172 участницы в 5 исследованиях), была отмечена тенденция к увеличению риска инсульта (табл. 6.1) [33].

Неатеросклеротическая/нетромботическая ИБС чаще встречается у женщин, однако в настоящее время недостаточно данных для стратификации риска применения МГТ по подтипам заболевания. Для женщин 50–59 лет с ИМ в анамнезе без обструктивной болезни коронарных артерий, спонтанной диссекции коронарных артерий, коронарной микрососудистой дисфункции или коронарного вазоспазма требуется индивидуальный подход к назначению МГТ. Рекомендуется избегать системной МГТ при спонтанной диссекции коронарных артерий из-за предполагаемой патофизиологической связи с уровнем женских половых гормонов. Эта рекомендация исходит из того факта, что >90% пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий — женщины.

При симптомах ГУМС женщинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями может применяться локальная терапия эстриолом [4, 18, 56]. Необходимо обратить внимание, что в инструкциях эстрогенов для локального применения содержатся те же противопоказания, что и у эстрогенов для системной МГТ. Это предупреждение основано не на данных научных исследований, а связано с международными требованиями обязательного указания единых противопоказаний для препарата, независимо от путей его введения [45]. Эстриол при локальном применении имеет минимальную системную абсорбцию и не метаболизируется в более активные формы эстрогенов (эстрадиол и эстрон), а уровни циркулирующего эстриола, эстрадиола и эстрона сохраняются в пределах нормальных значений для постменопаузы [57, 58]. Несколько крупных наблюдательных исследований подтвердили отсутствие повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, включая ССЗ, ВТЭО и рак при использовании локальной МГТ эстриолом [59, 60].

### Ключевые положения

- МГТ не рекомендована пациенткам с ИБС, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой. Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациенток должна применяться негормональная терапия.
- У пациенток с развившейся в процессе МГТ ИБС, настроенных на ее продолжение, вопрос об отмене МГТ должен быть решен индивидуально в рамках консилиума, включающего кардиолога и гинеколога.

## РАЗДЕЛ 7. МГТ У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

### 7.1. ДИСЛИПИДЕМИИ

Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МГТ может значительно повысить уровень ЛВП, а также снизить уровень ОХС, ХС-ЛНП и Лп(а) [61–63]. Следует отметить, что Лп(а) является независимым фактором риска ССЗ,

в частности повторного ишемического инсульта [64, 65]. Статинотерапия оказывает слабое влияние на уровень этого проатерогенного липопротеида, тогда как МГТ достоверно его снижает [66]. Противоречивые данные имеются в отношении действия МГТ на уровень триглицеридов (ТГ). В части исследований имело место достоверное повышение уровня ТГ [67], а в других работах не было обнаружено существенной разницы в ТГ между двумя группами принимающих плацебо и МГТ [62, 68–76].

В целом МГТ рассматривается как терапия, связанная с благоприятными изменениями параметров липидов как при кратковременном, так и при длительном применении у женщин в постменопаузе. Однако есть особенности, связанные с дозами препаратов и способом их доставки.

Показано, что пероральная МГТ увеличивает концентрацию ТГ по сравнению с трансдермальной МГТ [63]. Умеренное, но достоверное повышение уровня ТГ даже на фоне терапии фенофибратом и/или полиненасыщенными жирными кислотами может оказать клинически значимое воздействие как на прогрессирование атеросклероза, так и на развитие панкреатита. Таким образом, для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозированная МГТ или тиболон.

В то же время пероральная МГТ связана с положительным влиянием на уровень ХС-ЛНП, а концентрация именно этого проатерогенного фактора в наибольшей степени влияет на развитие атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротических бляшек (АСБ).

Вопрос о том, может ли МГТ в низких дозах оказывать такое же влияние на липидный профиль, как и стандартные дозы МГТ, все еще остается неясным. Одно исследование показало, что низкие дозы МГТ были связаны с более высокими уровнями ОХС и ХС-ЛНП, более низким уровнем ТГ, чем стандартные дозы [77]. Другие исследования показали аналогичное преимущество в отношении ТГ в группе низких доз эстрогенов в составе МГТ, но не выявили существенных различий в уровнях ОХС и ХС-ЛНП между двумя группами (высоких и низких доз).

Кроме того, было обнаружено, что низкие дозы эстрадиола в составе МГТ могут снижать уровень ХС-ЛВП. Эпидемиологически низкий уровень ХС-ЛПВП в плазме был связан с повышенным риском ишемических ССЗ [78]. В совокупности преимущество низких доз МГТ и трансдермального пути введения эстрадиола в отношении липидного профиля, возможно, ограничивается только уровнем ТГ.

Существуют противоречивые данные в отношении влияния тиболона на липидный профиль. Метаанализ, проведенный в 2021 г., показал, что тиболон снижает уровни ОХС, ХС-ЛВП и ТГ. Концентрации ЛНП значительно снижаются, если прием тиболона длится  $\geq 26$  нед [79]. В отношении влияния на Лп(а) различий между обычной МГТ и тиболоном не наблюдалось [80].

Имеются данные о повышенном риске ИБС у женщин, получавших комбинированную эстроген-гестагенную терапию, но не у женщин, получавших монотерапию эстрогенами [81]. К сожалению, ни в одном крупномасштабном РКИ липидный профиль не оценивался в зависимости от типа, используемого прогестагена. Одно из наблюдательных исследований показало, что добавление прогестагенов ослабляет благоприятный эффект эстрогена

на липидный профиль [82], а метаанализ, проведенный в 2017 г., показал, что не было существенной разницы в снижении концентрации Лп(а) [80].

Хотя результаты ряда исследований продемонстрировали положительное влияние МГТ на липидный профиль, необходимо подчеркнуть, что МГТ не рекомендуется для терапии дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [83].

### Ключевые положения

- МГТ положительно влияет на липидный профиль у женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного профиля на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполипидемических препаратов.
- Пероральная МГТ является более эффективной в снижении уровня ХС-ЛНП, чем трансдермальная.
- Для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозная МГТ или тиболон.

### 7.2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Специфичные для женщин факторы риска АГ и ССЗ в более позднем возрасте включают время наступления менархе, указания в анамнезе на нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, неблагоприятные исходы беременности, преждевременную недостаточность яичников и менопаузу. Повышенный риск в течение репродуктивного периода жизни может способствовать более значительному увеличению риска ССЗ в пери- и постменопаузе [84–88].

При АГ, как и при других заболеваниях, выделяют половые и гендерные различия, которые оказывают влияние на эпидемиологию, патофизиологию и клиническое ведение.

В 2019 г. стандартизированная по возрасту распространенность АГ (САД $\geq$ 140 мм рт.ст., и/или ДАД $\geq$ 90 мм рт.ст., или прием антигипертензивной терапии) во всем мире составила у женщин 32% [89]. При этом в Восточной Европе распространенность АГ у женщин в возрасте 30–79 лет колебалась между 34 и 46% [89]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом [90], но имеет более выраженную тенденцию к снижению до наступления менопаузы у женщин, чем у мужчин того же возраста, с заметным повышением у женщин после наступления менопаузы [14]. После 65 лет распространенность АГ у женщин выше, чем у мужчин [89–91].

Траектории АД в течение жизни у мужчин и женщин объясняются различиями механизмов регуляции АД, сочетанием половых и гендерных факторов [89, 90]. У женщин до наступления менопаузы эстрогены способствуют снижению АД в контексте их общего вазопротекторного действия. Защита опосредована различными механизмами, в том числе эндотелиальной вазодилатацией за счет усиления пути выработки оксида азота и ингибирования активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. Более того, эстрогены уменьшают выработку эндотелина, окислительный стресс и воспа-

ление [88]. Прекращение функции яичников в результате естественного старения или медицинских вмешательств связано с повышенным бременем кардиометаболических факторов риска, включая увеличение массы тела, уровней глюкозы и холестерина в плазме крови, АД, что приводит к повышению риска ССЗ [87, 88, 92, 93]. После менопаузы заметное снижение уровня эстрогена частично объясняет, почему уровень АД и риск АГ увеличиваются [88, 89]. Также в связи с резким снижением уровня прогестерона (природного антагониста альдостерона) происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, повышение артериального давления (АД) [94].

Выделяют следующие специфичные для женщин патофизиологические характеристики АГ [95]:

- тесная связь ожирения с АГ;
- связь гинекологических нарушений (ановуляция, пролиферативные гинекологические заболевания) и неблагоприятного течения беременности (преэклампсия, гестационный сахарный диабет) с кардиометаболическим риском и АГ;
- кардиовазопротективный эффект (в том числе вазодилатирующий) физиологического для репродуктивного возраста уровня эстрогена;
- фармакологическое использование эстрогена при наличии сформировавшейся эндотелиальной дисфункции может способствовать увеличению АД и риска ССЗ, введение экзогенных эстрогенов в дозировках, применяемых для МГТ, не оказывает негативного влияния на АД;
- прогестерон способствует лептин-опосредованной эндотелиальной дисфункции у женщин с ожирением до наступления менопаузы;
- более выраженная чувствительность к натрию;
- более высокая частота воспалительных заболеваний, связанных с АГ и ССЗ.

В постменопаузе у женщин наблюдается более быстрое (по сравнению с мужчинами такого же возраста) увеличение артериальной жесткости. У женщин пожилого возраста отмечается более высокая ригидность аорты, чем у мужчин, что, по-видимому, способствует развитию изолированной систолической АГ, неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, аортальному стенозу, что чаще встречается у женщин [96, 97].

Установлено, что менопауза удваивает риск развития АГ даже после поправки на возраст и индекс массы тела [98]. Хотя МГТ содержит эстрогены, нет убедительных доказательств того, что АД будет значительно повышаться у женщин в менопаузе с АГ или без нее [99]. Однако после начала МГТ необходимо рекомендовать регулярное измерение АД для подтверждения сохраняющегося нормального АД или контроля уровня АД при антигипертензивной терапии [100, 101]. В случае неконтролируемой АГ МГТ следует прекратить. Решение об отмене МГТ целесообразно принимать совместно с кардиологом.

### Ключевые положения

- МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
- МГТ не назначается для первичной или вторичной сердечно-сосудистой профилактики.

### 7.3. КУРЕНИЕ

Курение значительно увеличивает опасность артериальных сердечно-сосудистых событий и является фактором риска злокачественных новообразований.

Курение не является фактором риска ВТЭО при МГТ (включая комбинированную пероральную МГТ). Несмотря на то что курение само по себе не является основанием для отказа от МГТ, в том числе комбинированными пероральными препаратами, необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральной МГТ курящим женщинам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения [23, 102, 103].

#### Ключевые положения

- Необходимо информировать женщин о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на его прекращении.
- У курящих женщин решение о возможности применения МГТ следует принимать с учетом совокупности всех факторов риска.

## РАЗДЕЛ 8. МГТ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

### 8.1. АТЕРОСКЛЕРОЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Среди женщин в возрасте 45–49 лет распространенность атеросклероза периферических артерий составляет 4,89%, в возрасте 50–55 лет — 5,73%, в возрасте 56–60 лет — 6,73%. Менопауза увеличивает риск развития каротидного атеросклероза в 2 раза [104]. Преждевременная и ранняя менопауза связана с увеличением объема и распространенности АСБ [105].

Применение монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в течение года снижает риск атеросклероза периферических артерий на 52%, как было показано в наблюдательном исследовании Rotterdam study [106]. У больных ишемической болезнью сердца в РКИ HERS и HERSII комбинированная пероральная МГТ не обеспечила статистически значимого снижения количества событий, связанных с атеросклерозом периферических артерий [53, 107]. В одном из наблюдательных исследований было определено, что МГТ, независимо от ее выбора, снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 20% [108]. В описательном обзоре Davies R.S. и соавт. в качестве механизма положительного влияния МГТ на течение периферического атеросклероза обсуждается снижение уровня циркулирующих ЛПНП, повышение уровня ЛПВП и положительное воздействие на функцию эндотелия [109].

### 8.2. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В Российской Федерации, по данным популяционно-го исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН у женщин в возрасте 50 лет составляет 12,2%, в возрасте 60 лет — 26,2%, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [112]. Пятилет-

няя выживаемость больных с ХСН составляет не более 50% [113].

Ранняя менопауза увеличивает риск развития ХСН на 33%, как было выявлено в метаанализе 3 наблюдательных исследований [114].

В РКИ после 10 лет лечения было выявлено, что женщины, получающие пероральную терапию эстрогенами или комбинированную МГТ, назначенную в первые 7 мес. в среднем после менопаузы, имели значительно ниже риск смерти, ХСН, инфаркта миокарда без какого-либо увеличения риска рака, ВТЭО или инсульта [115].

Пероральная терапия эстрогенами и комбинированная МГТ у пациенток 50 лет и старше с ХСН III–IV функционального класса и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  неишемической этиологии обеспечила статистически значимое снижение риска общей смертности на 40%, как было продемонстрировано в субанализе РКИ BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [116].

Субанализ РКИ WHI (Women's Health Initiative) показал, что монотерапия пероральными эстрогенами и комбинированная МГТ не увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от ФВ ЛЖ и возраста женщины при назначении МГТ [117].

### 8.3. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Известно, что женщины во всех возрастных группах имеют более низкую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с мужчинами, но смертность от всех причин у женщин выше: ФП независимо связана с 2-кратным увеличением риска смерти у женщин по сравнению с 1,5-кратным увеличением риска смерти у мужчин [118]. В наблюдательном исследовании ATRIA ежегодная частота тромбоемболических осложнений у пациенток с ФП, не принимающих варфарин, составила 3,5% для женщин по сравнению с 1,8% для мужчин [119]. Женщины с дополнительными факторами риска инсульта, особенно в старшем возрасте (>65 лет), подвергаются большему риску инсульта, даже если принимают антикоагулянтную терапию, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции одинаков у представителей обоих полов [120]. У женщины с ФП более выражена симптоматика и более тяжелые инсульты. В клинической практике женщины с ФП реже получают специализированную помощь, чаще применяется консервативный подход [121, 122].

Наличие менопаузы увеличивает риск ФП на 82% [123].

Данные наблюдательного исследования BiomarCaRE Consortium в Европе продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе (средний возраст 49,2 года) распространенность ФП составила 4,4%, что было взаимосвязано с увеличением риска инсульта на 42%, инфаркта миокарда на 78%, а частота смертельных исходов возросла более, чем в 3,5 раза [124].

По данным субанализа РКИ WHI и наблюдательных исследований комбинированная МГТ, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [123, 125–127].

Вклад трансдермальных и локальных форм эстрогенов в развитие ФП у женщин в период менопаузы не определен.

#### 8.4. ПАТОЛОГИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Возможность назначения пероральной МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с патологией клапанов определяется наличием осложнений:

- при фибрилляции предсердий и тромбах в камерах сердца — МГТ противопоказана;
- при ХСН неишемической этиологии и отсутствии осложнений — МГТ может быть назначена в рамках междисциплинарного консилиума [128].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Свод критериев приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями приведен в Приложении 1. Для унификации рекомендаций были определены следующие категории в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ [31]:

- КАТЕГОРИЯ 1 — нет ограничений для использования МГТ;
- КАТЕГОРИЯ 2 — польза от применения МГТ превышает риски;
- КАТЕГОРИЯ 3 — возможные риски превышают пользу;
- КАТЕГОРИЯ 4 — не рекомендуется применение МГТ.

При обращении женщины с жалобами на приливы, потливость, сердцебиения врачу-интернисту необходимо провести опрос с целью выявления взаимосвязи жалоб с возможными климактерическими нарушениями. Опрос должен включать сведения о дате последней са-

мостоятельной менструации, нарушении регулярности менструального цикла и текущем приеме гормональной контрацепции или МГТ. В случае подозрения на связь жалоб с климактерическими расстройствами необходимо направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу.

Назначение МГТ, коррекция дозы, смена ЛС, прекращение МГТ, ежегодный динамический контроль за эффективностью/переносимостью лечения, актуализацию целей терапии и оценку баланса польза/риск проводит врач акушер-гинеколог (Приложения 2 и 3).

При выявлении/подозрении на наличие нежелательных явлений МГТ врачом негинекологического профиля пациентке должна быть рекомендована консультация акушера-гинеколога.

При выявлении/подозрении на наличие факторов сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний врачами акушерами-гинекологами пациентке должна быть рекомендована консультация врача терапевтического профиля.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Таблица. Критерии приемлемости назначения МГТ

	Комбини- рованная МГТ		Моно- терапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ	Примечания
	Перорально	Трансдермально	Перорально	Трансдермально			
<b>Нарушения углеводного обмена</b>							
СД	1	1	2	1	НП	1	
<b>Венозные тромбозы и/или ТЭЛА</b>							
Острый ТГВ/ТЭЛА	4	4	4	4	4	1	Под острыми ТГВ/ТЭЛА понимается период, требующий использования полной лечебной дозы антикоагулянта (основная фаза антикоагулянтной терапии, первые 3–6 мес).
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	4	3	4	3	4	1	При тяжелых менопаузальных симптомах во время лечения антикоагулянтами у отдельных больных можно рассмотреть трансдермальную или ультранизкодозированную пероральную МГТ; в большинстве случаев МГТ не следует использовать после отмены антикоагулянтов.
Тромбоз поверхностных вен (острый или в анамнезе)	3	3	3	3	НП	1	
<b>Нетромботические хронические заболевания вен</b>							
Нетромботические хронические заболевания вен (варикозное расширение вен, ретикулярные вены, телеангиэктазы нижних конечностей)	1	1	1	1	1	1	
<b>Тромбофилии</b>							
Бессимптомная тромбофилия с высоким риском ВТЭО (дефицит протеина S, дефицит протеина C, дефицит антитромбина, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII)	3	2	3	2	НП	1	Необходимо учитывать ранее выявленную тромбофилию, рутинное обследование на тромбофилию перед назначением МГТ не требуется.  Решение о возможности и составе МГТ следует принимать индивидуально на основании сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, дополнительных факторов риска ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ.  По имеющимся данным, трансдермальные препараты для МГТ не повышают риск венозных тромбозов у пациенток с бессимптомной тромбофилией.
Антифосфолипидный синдром	4	3	4	3	4	1	Возможность МГТ не исключена у женщин с низкой или умеренной активностью заболевания, не имеющих дополнительных факторов риска венозных тромбозов.
Семейный анамнез тромбозов	2	2	2	2	2	1	Наличие родственника 1 степени родства, перенесшего венозный или артериальный тромбоз в возрасте до 50 лет.

**Хирургические вмешательства и острые нехирургические заболевания с госпитализацией**

Хирургическое вмешательство	1	1	1	1	1	1	Перед проведением хирургического вмешательства необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА в послеоперационном периоде по шкале Каприни. Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл по шкале Каприни. Отмена МГТ при хирургических вмешательствах не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале Каприни категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА.
Острые нехирургические заболевания, требующие госпитализации	1	1	1	1	1	1	При госпитализации необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА по рекомендуемым шкалам (например, шкала Padua). Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл. Отмена МГТ при острых нехирургических заболеваниях, требующих госпитализации, не входящих в состав противопоказаний к МГТ, не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА.

**Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания**

ИБС	3	3	3	3	НП	1	При наличии ИБС старт МГТ не рекомендован. У пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально кардиологом и гинекологом совместно.
Инфаркт миокарда (острый или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторную ишемическую атаку (острое или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	

**Факторы риска ССЗ**

Гиперлипидемия (кроме гипертриглицеридемии)	1	1	1	1	1	1	
Гипертриглицеридемия	3	2	3	2	2	1	При уровне ТГ > 4,5 ммоль/л не рекомендован старт МГТ, требуется коррекция уровня ТГ.
Артериальная гипертензия	1	1	1	1	1	1	МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
Курение	2	2	2	2	НП	1	У курящих особое внимание необходимо уделять совокупности факторов риска и с их учетом решение принимать индивидуально.

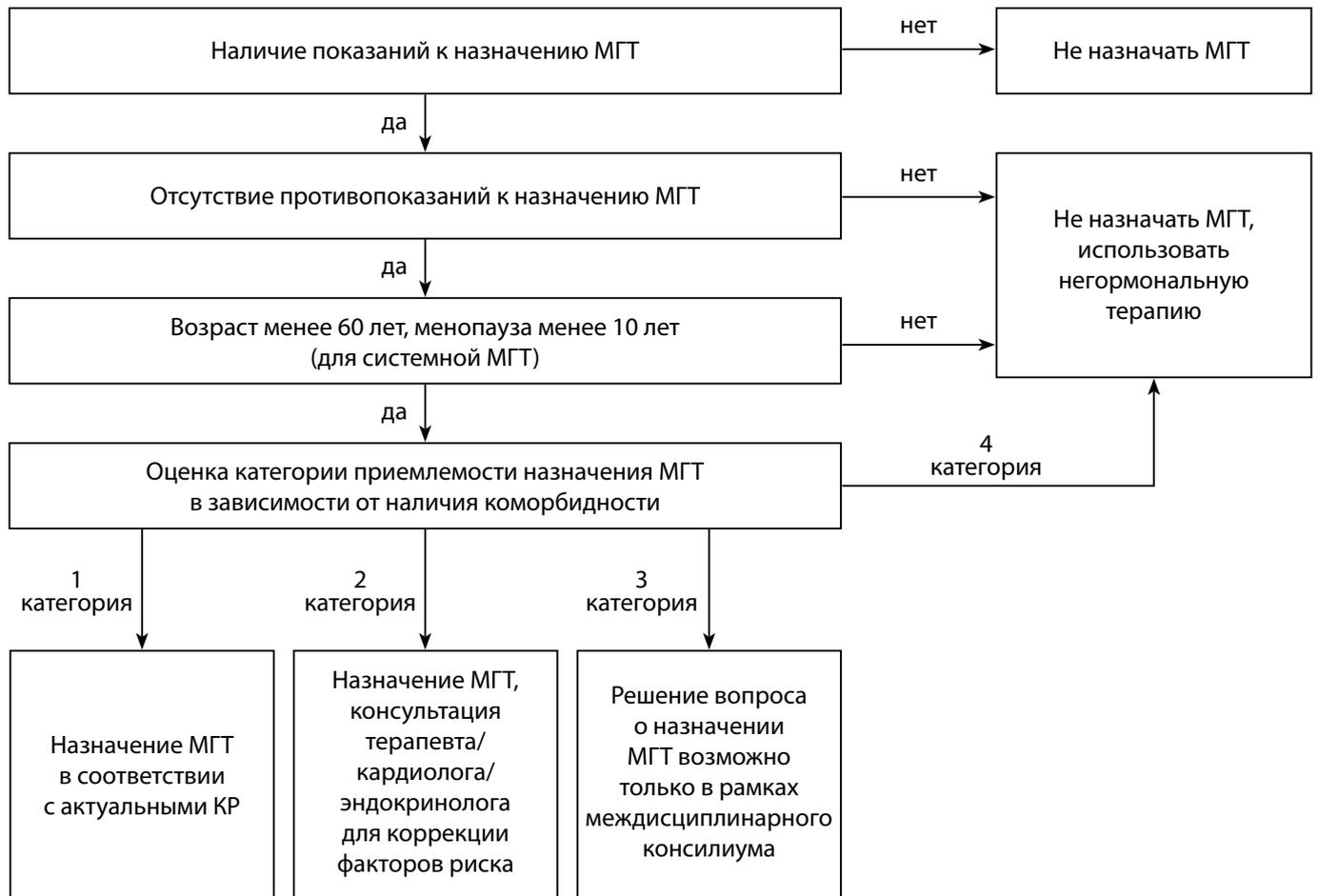
**Другие заболевания/состояния**

Атеросклероз периферических артерий	2	2	2	НП	НП	НП	
Хроническая сердечная недостаточность (неишемического генеза)	2	2	2	НП	НП	НП	
Фибрилляция предсердий	4	4	4	4	4	НП	

Категория 1 — отсутствие ограничений на использование МГТ;  
Категория 2 — преимущества перевешивают риски;  
Категория 3 — риски, как правило, перевешивают преимущества;  
Категория 4 — МГТ не должна использоваться.  
НП — неприменимо из-за отсутствия данных.

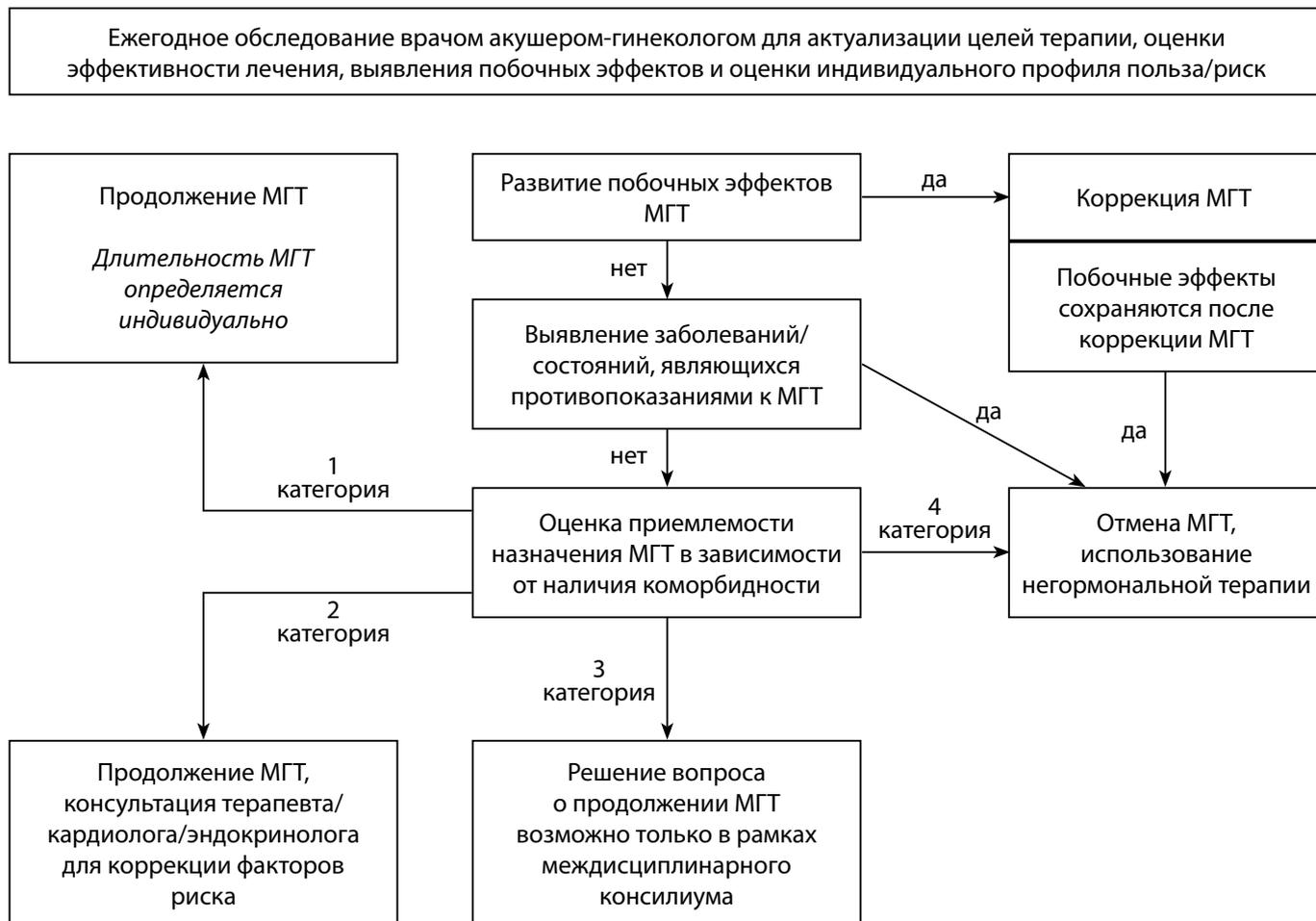
**ПРИЛОЖЕНИЕ 2.**

**Алгоритм принятия решения о назначении МГТ**



ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Алгоритм принятия решения об отмене МГТ



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 дек. 2022 г. № N 4356-р Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023-2030 годы. Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_436691](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691) Ссылка активна на 16.08.2022
2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии // *ОПЗДРАВ: новости, мнения. Вестник ВШОУЗ*. — 2020. — Т. 6. — №4. — С. 23-53. doi: <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002>
3. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;(163):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>
4. Адамян Л.В., Ашрафян Л.А., Андреева Е.Н., и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. — М.: 2021. 86 с. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2). Ссылка активна на 20.10.2023
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*. 2012;19(4):387-395. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
6. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>
7. Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, et al. The North American Menopause Society: from abstract to publication. *Menopause*. 2008;15(5):996-1001. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318166f026>
8. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24(2):142-149. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000736>
9. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. *Клинические рекомендации*. — М.: 2015. С. 8-9. Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320073](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073). Ссылка активна на 20.10.2023
10. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-1562. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
11. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-932. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000196>
12. Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, et al. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213-223. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1711051>
13. Prior JC. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment-Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts Views Vis Obstet Gynecol*. 2011;(3):109-120
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497-515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
15. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392-426. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
16. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157417. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
18. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;(148):55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
19. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399-404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0513>
20. Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(5):608-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1096-6>
21. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project [published correction appears in PLoS One. 2015;10(5):e0128848]. *PLoS One*. 2014;9(9):e107294. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>
22. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2022. — Т. 21. — №4. — С. 2325. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>
23. Cushman M. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1573>
24. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и менопауза В кн: под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. Ожирение у женщин - М.: Медицинское информационное агентство; 2017. С.233-268
25. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-125. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0674>
26. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-274. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9554-7>
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
28. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-1368. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
29. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-554. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
30. Григорян О.Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 103-108. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-824>
31. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166(13):65-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>
32. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>
33. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
34. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;2015(8):k4810. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>

35. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;307(6):1727-1745. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06647-5>
36. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578>
37. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reprod Heal*. 2023;29(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1177/20533691221148036>
38. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, et al. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. *Menopause*. 2021;28(10):1125-1129. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001823>
39. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483-490. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001938>
40. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
41. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-356. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624>
42. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014>
43. Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(2):e4944-e4944. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4944>
44. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Hear Vasc*. 2019;22(2):123-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.001>
45. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559>
46. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(6):e12763. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12763>
47. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013;122(26):4264-4269. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-518159>
48. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, et al. The effect of prothrombotic blood abnormalities on risk of deep vein thrombosis in users of hormone replacement therapy: a prospective case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):E106-113. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029610387587>
49. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-3500. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556>
50. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(2):217-225. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029616683802>
51. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610-615. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.589>
52. Brighthouse D. Hormone replacement therapy (HRT) and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;86(5):709-716. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/86.5.709>
53. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280(7):605. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
54. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003;289(20):2673. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>
55. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425-2434. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077>
56. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
57. Nevine ID, te West NID, Day RO, et al. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: A prospective observational study. *NeuroUrol Urodyn*. 2020;39(4):1137-1144. doi: <https://doi.org/10.1002/nu.24331>
58. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
59. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2019;26(6):603-610. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
60. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
61. Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгушин Г.О., и др. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26. — №7. — С. 96-102. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232607196>
62. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, et al. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1996;11(6):835-842. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110615>
63. Nie G, Yang X, Wang Y, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850815>
64. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал*. — 2023. — Т. 28. — №5. — С. 5471. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
65. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-2853. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>
66. van Dam-Nolen DHK, van Dijk AC, Crombag GAJC, et al. Lipoprotein(a) levels and atherosclerotic plaque characteristics in the carotid artery: The Plaque at RISK (PARISK) study. *Atherosclerosis*. 2021;329(2):22-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.004>
67. Stevenson JC, Chines A, Pan K, et al. A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2329-2338. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2649>
68. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520270033028>
69. Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM. Effects of endurance exercise and hormone replacement therapy on serum lipids in older women. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(3):231236. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x>
70. Bunyavejchevin S, Limpaphayom KK. The metabolic and bone density effects of continuous combined 17-beta estradiol and norethisterone acetate treatments in Thai postmenopausal women: a double-blind placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(1):45-53.

71. Cayan F, Gen R, Akbay E, et al. The effect of hormone therapy and tibolone on glucose and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. *Turk Geriatr Derg.* 2011;14(1):19-25. Available from: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=534>
72. Cheng G, Liu J, Zhang Q, et al. Nylestriol replacement therapy in postmenopausal women. A three-year prospective study. *Int J Gynecol Obstet.* 1995;48(1):137-137. doi: [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)90284-8](https://doi.org/10.1016/0020-7292(95)90284-8)
73. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertil Steril.* 1995;64(5):957-962. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57909-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57909-6)
74. Conard J, Gompel A, Pelissier C, et al. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertil Steril.* 1997;68(3):449-453. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00220-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00220-3)
75. Davidson MH, Maki KC, Marx P, et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3315-3325. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3315>
76. Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, et al. Combined continuous ethinyl estradiol/norethindrone acetate does not improve forearm blood flow in postmenopausal women at risk for cardiovascular events: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(7):963-970. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0321>
77. Casanova G, dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric.* 2015;18(1):86-93. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.940309>
78. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Ali Qayyum A, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E248-E256. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>
79. Lv C, Zhang W, Tan X, et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2021;169(2):105612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105612>
80. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;99(2):27-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
81. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(10):821-828. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14414.x>
82. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: The role of formulation, dose, and route of delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1245-1254. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab042>
83. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020;135(2):82-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
84. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(23):82-88. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001071>
85. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385-2438. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X)
86. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(3):176-181. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000404>
87. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2602-2618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.060>
88. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(46):4777-4788. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
89. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-980. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
90. O'Keefe LM, Simpkin AJ, Tilling K, et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2018;278(10304):190-196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030>
91. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol.* 2020;5(3):255. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
92. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J.* 2021;42(10):967-984. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
93. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):967-984. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
94. Biglia N, Cagnacci A, Gambaccini M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric.* 2017;20(4):306-312. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>
95. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, et al. Arterial hypertension in women: State of the art and knowledge gaps. *Hypertension.* 2023;80(6):1140-1149. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448>
96. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol.* 2014;30(7):756-764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.020>
97. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, et al. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *J Hypertens.* 2022;40(12):2373-2384. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003283>
98. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-1262. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
99. Issa Z, Seely EW, Rahme M, et al. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause.* 2015;22(4):456-468. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000322>
100. Mancia (Chairperson) G, Kreutz (Co-Chair) R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association. *J Hypertens.* 2023;20(4):306-312. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003480>
101. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Т. 25. — №3. — С. 3786. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
102. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):772-780. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.772>
103. Blondon M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A, et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *Br J Haematol.* 2013;163(3):418-420. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12508>
104. Li Y, Zhao D, Wang M, et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas.* 2021;143(3):171-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.007>
105. Schreinerlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression. *Atherosclerosis.* 2020;297(3):25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023>
106. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2498-2502. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.16.2498>

107. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). [Erratum in: JAMA. 2002;288(9):1064]. JAMA. 2002;288(1):49-57. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49>
108. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, et al. Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(3):411-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.10.012>
109. Davies RS, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. The impact of hormone replacement therapy on the pathophysiology of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(5):569-575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.06.002>
110. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163-2196. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
111. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333-1341. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406656>
112. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН // *Кардиология.* — 2021. — Т. 61. — №4. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
113. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-e360. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
114. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, et al. Association of age at menopause with incident heart failure: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003769. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003769>
115. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345(2):e6409-e6409. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6409>
116. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. BEST Investigators. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1238-1245. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00938-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00938-0)
117. Liu L, Klein L, Eaton C, et al. Menopausal hormone therapy and risks of first hospitalized heart failure and its subtypes during the intervention and extended postintervention follow-up of the women's health initiative randomized trials. *J Card Fail.* 2020;26(1):2-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.006>
118. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
119. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2005;112(12):1687-1691. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438>
120. Dagues N, Nieuwlaat R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):572-577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.047>
121. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018;20(10):1565-1565. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>
122. Thompson LE, Maddox TM, Lei L, et al. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: A report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005801. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005801>
123. Lee J, Kim Y, Park H, et al. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study. *J Clin Med.* 2021;10(23):5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>
124. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017;136(17):1588-1597. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981>
125. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(6):1108-1116. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972224>
126. Tsai WC, Haung YB, Kuo HF, et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2016;6(1):24132. doi: <https://doi.org/10.1038/srep24132>
127. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, et al. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(24):1954-1961. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>
128. Fleury MA, Clavel MA. Sex and race differences in the pathophysiology, diagnosis, treatment, and outcomes of valvular heart diseases. *Can J Cardiol.* 2021;37(7):980-991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>

Данная статья является репринтом. Ссылка на оригинал статьи <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.10.n2561>.

Рукопись получена: 26.12.2023. Одобрена к публикации: 23.04.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Григорян Ольга Рафаэлевна**, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)

**Шляхто Евгений Владимирович**, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; e-mail: [info@scardio.ru](mailto:info@scardio.ru)

**Сухих Геннадий Тихонович**, д.м.н., профессор [Gennady T. Sukhikh, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>; e-mail: [secretariat@oparina4.ru](mailto:secretariat@oparina4.ru)

**Серов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор [Vladimir N. Serov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>; e-mail: [v\\_serov@oparina4.ru](mailto:v_serov@oparina4.ru)

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; e-mail: [info@rae-org.ru](mailto:info@rae-org.ru)

**Арутюнов Григорий Павлович**, д.м.н., профессор [Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>; e-mail: [arut@ossn.ru](mailto:arut@ossn.ru)

**Сучков Игорь Александрович**, д.м.н., профессор [Igor A. Suchkov, MD, PhD, Professor]; e-mail: [suchkov\\_med@mail.ru](mailto:suchkov_med@mail.ru)  
**Орлова Яна Артуровна**, д.м.н. [Yana A. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>;  
e-mail: [5163002@bk.ru](mailto:5163002@bk.ru)

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; SPIN-код: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

**Ярмолинская Мария Игоревна**, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Дудинская Екатерина Наильевна**, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; SPIN-код: 6453-5835; e-mail: katharina.gin@gmail.com

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., профессор [Igor S. Yavelov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>; e-mail: yavelov@yahoo.com

**Виллевалде Светлана Вадимовна**, д.м.н. [Svetlana V. Villevalde, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-2962>; e-mail: villevaldes@mail.ru

**Илюхин Евгений Аркадьевич**, к.м.н. [Evgeniy A. Ilyukhin, MD, PhD]; e-mail: iluhin-e@yandex.ru

**Козиолова Наталья Андреевна**, д.м.н., профессор [Natalya A. Koziolova, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>; e-mail: nakoziolova@mail.ru

**Сергиенко Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор [Igor V. Sergienko MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1534-3965>; e-mail: igorcardio@mail.ru

**Сметник Антонина Александровна**, к.м.н. [Antonina A. Smetnik, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>; e-mail: asmetnik@gmail.com

**Тапильская Наталья Игоревна**, д.м.н., профессор [Natalya I. Tapilskaya, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дедов И.И., Арутюнов Г.П., Сучков И.А., Орлова Я.А., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Явелов И.С., Ярмолинская М.И., Виллевалде С.В., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Илюхин Е.А., Козиолова Н.А., Сергиенко И.В., Сметник А.А., Тапильская Н.И. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 11-32. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12709>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shlyakhto EV, Sukhikh GT, Serov VN, Dedov II, Arutyunov GP, Suchkov IA, Orlova YA, Andreeva EN, Yureneva SV, Yavelov IS, Yarmolinskaya MI, Villevalde SV, Grigoryan OR, Dudinskaya EN, Ilyukhin EA, Koziolova NA, Sergienko IV, Smetnik AA, Tapilskaya NI. Russian eligibility criteria prescribing menopausal hormonal hormones therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):11-32. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12709>

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МАССЫ ТЕЛА НА ЭНДОГЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА



© М.О. Чернова<sup>1\*</sup>, Р.В. Роживанов<sup>1</sup>, Е.Р. Роживанова<sup>1</sup>, Д.И. Есауленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Синдром гипогонадизма и сахарный диабет 2 типа (СД2) у мужчин нередко сочетаются и взаимно отягощают друг друга. Учитывая патогенетическую взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома (гипергликемия, инсулинорезистентность, ожирение) и потенциальную обратимость дефицита тестостерона, а также осторожность врачей и пациентов в отношении заместительной терапии тестостероном, интересным является изучение влияния различных методик коррекции углеводного обмена и ожирения на эндогенную продукцию тестостерона. При анализе влияния коррекции образа жизни, медикаментозной терапии СД2 и ожирения, а также метаболической хирургии на выработку тестостерона обнадеживающие результаты получены в отношении методик, обеспечивающих в первую очередь значимое снижение массы тела (препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и бариатрическая хирургия). Что касается иных классов новых противодиабетических препаратов, вполне вероятно, что все они могут оказывать прямое или косвенное благотворное воздействие на мужскую половую функцию — главным образом за счет снижения глюкозотоксичности и воспаления. Однако данная гипотеза требует проведения исследований на больших по объему выборках пациентов. Кроме того, до сих пор нет убедительных данных о значимости коррекции углеводного обмена вне зависимости от снижения массы тела в отношении эндогенной продукции тестостерона, а также отсутствуют данные о степени улучшения гликемического контроля, необходимой для клинически значимого повышения уровня тестостерона сыворотки крови.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; гипогонадизм; тестостерон; бариатрическая хирургия; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

## THE INFLUENCE OF CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND BODY WEIGHT ON ENDOGENOUS TESTOSTERONE PRODUCTION IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OBESITY AND HYPOGONADISM

© Mariia O. Chernova<sup>1\*</sup>, Roman V. Rozhivanov<sup>1</sup>, Ekaterina R. Rozhivanova<sup>1</sup>, Dmitry I. Yesaulenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Male hypogonadism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are often combined and aggravate each other. Considering the pathogenetic relationship with the components of the metabolic syndrome (hyperglycemia, insulin resistance, obesity) and the potential reversibility of testosterone deficiency, as well as the wariness of doctors and patients regarding testosterone replacement therapy, it is interesting to study the effect of various methods for correcting carbohydrate metabolism and obesity on endogenous testosterone production. When analyzing the effect of lifestyle correction, drug therapy for T2DM and obesity, as well as metabolic surgery on testosterone production, encouraging results were obtained with regard to methods that provide, first of all, significant reduction in body weight (medications from the group of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bariatric surgery). As for other classes of new antidiabetic drugs, it is likely that all of them may have direct or indirect beneficial effects on male sexual function, mainly by reducing glucotoxicity and inflammation. However, this hypothesis requires studies on large samples of patients. In addition, there is still no convincing data on the significance of correction of carbohydrate metabolism, regardless of weight loss, in relation to endogenous testosterone production, and there is also no data on the degree of improvement in glycemic control required for a clinically significant increase in serum testosterone levels.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; hypogonadism; testosterone; bariatric surgery; glucagon-like peptide type 1 receptor agonists.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Сахарный диабет 2 типа (СД2), являющийся компонентом метаболического синдрома, и дефицит тестостерона у мужчин нередко сочетаются и взаимно отягощают друг друга [1–4]. Снижение сексуальной активности, роста волос на теле, бесплодие и эректильная дисфункция представляют собой основные симптомы гипогонадизма, которые испытывают данные пациенты и которые неизбежно снижают качество их жизни. Основным методом лечения гипогонадизма является заместительная терапия препаратами тестостерона (ТЗТ), доказавшая положительное влияние на антропометрические и метаболические параметры [5–9]. Однако ТЗТ по-прежнему мало распространена среди врачей. Возможно, это связано с ложными опасениями, так как ранее, в 2015 г., FDA выпустило предупреждение о потенциальных сердечно-сосудистых рисках (ССР), связанных с ТЗТ. Однако в июле 2023 г. были опубликованы результаты 2-летнего исследования TRAVERSE на выборке из 5246 пациентов 45–80 лет по оценке ССР данной терапии, показавшие отсутствие ее отрицательного влияния на развитие СС-событий (7,0% (182 пациента) и 7,3% (190 пациентов) в группе ТЗТ и контроля соответственно) [10]. Стоит также отметить, что экзогенный тестостерон по принципу отрицательной обратной связи подавляет гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную (ГГТ) ось, что, соответственно, приводит к подавлению сперматогенной функции яичка с риском развития бесплодия [11]. Однако тут стоит отметить, что в подавляющем большинстве случаев к моменту развития гипогонадизма, ассоциированного с метаболическим синдромом, мужчины уже реализуют свои репродуктивные планы, и потенциальное бесплодие может стать проблемой лишь для ограниченного числа пациентов.

Что касается мужчин, планирующих реализацию репродуктивных планов в дальнейшем, особенно с ожирением и риском ТЗТ, то для них разработаны альтернативные и краткосрочные подходы к лечению, основанные на использовании препаратов, не подавляющих выработку гонадотропинов [12]. Однако безопасность длительного применения данных препаратов у мужчин еще не доказана, и они не вошли на текущий момент в клинические рекомендации для применения в рутинной клинической практике для постоянного применения при гипогонадизме.

Учитывая патогенетическую взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома (гипергликемия, инсулинорезистентность, ожирение) и потенциальную обратимость синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, а также настороженность врачей и пациентов в отношении ТЗТ, интересным является изучение влияния различных методик коррекции углеводного обмена и ожирения на эндогенную продукцию тестостерона.

## РАЗДЕЛ 1. ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ГИПОГОНАДИЗМ

Данные европейского исследования старения мужчин свидетельствуют о том, что уровень тестостерона подвержен колебаниям в зависимости от факторов образа жизни, в том числе степени изменения массы тела. На фоне умеренной потери массы тела (<15%) наблюдалось незначительное повышение общего тестостерона (+2 нмоль/л), в то время как показатели свободного

тестостерона не изменялись [13]. Однако при большей потере веса (>15%) уровни общего (+5,75 нмоль/л) и свободного (+51,78 пмоль/л) тестостерона значимо возрастали, что также сопровождалось увеличением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) [13]. Более поздние исследования на людях продемонстрировали эффективность очень низкокалорийной кетогенной диеты (very lowcalorie ketogenic diet — VLCKD) в отношении лечения ожирения и функционального гипогонадизма [14–16]. Так, применение VLCKD способствовало значимому снижению веса (14,9±3,9%), улучшало метаболизм глюкозы (83,5±10,6 мг/дл) и восстанавливало секреторную функцию β-клеток в сочетании с улучшением функции гонад и секреции тестостерона (218,1±53,9%) [14–15]. Таким образом, даже при очевидном недостатке доступных на сегодняшний день данных VLCKD можно рассматривать как потенциальный подход к коррекции ассоциированного с ожирением гипогонадизма. Стоит отметить, что долгосрочная эффективность данного подхода сомнительна.

## РАЗДЕЛ 2. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ И СД2 НА ГИПОГОНАДИЗМ

Основой лечения ожирения является изменение образа жизни, в первую очередь — гипокалорийные диеты. Однако диета и поведенческая терапия имеют довольно высокий уровень неудач в долгосрочной перспективе, о чем свидетельствует высокая распространенность рецидивов ожирения. По этой причине был разработан ряд препаратов для снижения массы тела, и в настоящее время исследуются еще несколько; каждый из них влияет на разные биологические и/или нейроэндокринные пути, отражая сложность энергетического баланса и биологии жировой ткани (ЖТ). Наконец, бариатрическая хирургия может применяться как последняя линия терапии ожирения, поскольку не только снижает объем потребляемой пищи, но и изменяет метаболический профиль пациента. Многие одобренные методы лечения ожирения в последнее время были исследованы на предмет их потенциального воздействия на гипогонадизм, обусловленный ожирением.

### 2.1. Орлистат

Орлистат, ингибитор кишечной липазы, способствует снижению массы тела. Однако потеря массы тела, полученная с помощью этого препарата, вероятно, не имеет клинического значения, несмотря на статистическую значимость по сравнению с плацебо (~3,0 кг) [17]. Терапевтические эффекты орлистата в отношении нарушенных под воздействием факторов избыточной ЖТ стероидо- и сперматогенеза были продемонстрированы у грызунов. Лечение орлистатом было связано со снижением уровня лептина и повышением уровня адипонектина, улучшением параметров спермы и уменьшением фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов; он также увеличивал уровни стероидных гормонов, уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) пещеристых тел полового члена, сексуальную активность и фертильность у самцов крыс с ожирением, получавших диету с высоким содержанием жиров [18–19]. Однако не было доказано, что лечение орлистатом оказывает значимое влияние на уровень тестостерона у мужчин.

## 2.2. Сахароснижающая терапия

### 2.2.1. Пероральная сахароснижающая терапия

Поскольку низкий уровень тестостерона тесно связан не только с ожирением, но и с другими компонентами метаболического синдрома, такими как резистентность к инсулину и СД2, методы их коррекции могут привести к улучшению уровня тестостерона. Однако имеющиеся на текущий момент данные, в том числе недавний систематический обзор, объединивший 14 исследований, изучавших влияние разных противодиабетических препаратов (глимепирид, пиоглитазон, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера (иНГЛТ2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1)) на уровень тестостерона, показывают отсутствие или лишь ограниченное улучшение эндогенной продукции тестостерона при использовании классических противодиабетических препаратов [20].

На данный момент очень мало данных о влиянии иНГЛТ2 на уровень тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом. Лишь в одном исследовании оценивалось влияние иНГЛТ2 на функциональный гипогонадизм у мужчин с ожирением и неконтролируемым СД2. В работе Giuagulli et al. (2020 г.) 16 участников получали дапаглифлозин по 10 мг один раз в день в качестве дополнения к метформину в течение 12 месяцев. Было отмечено улучшение выработки общего тестостерона ( $265 \pm 11$  против  $296 \pm 27$  нг/дл), свободного тестостерона ( $5,0 \pm 0,3$  против  $5,2 \pm 0,4$  нг/дл) и показателя Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) ( $15,8 \pm 1,5$  против  $18,8 \pm 1,4$ ). 44% (7/16) участников достигли уровня тестостерона  $>300$  нг/дл, и у 44% (7/16) участников наблюдалось улучшение эректильной функции [21]. Следует отметить, что у пациентов было достигнуто значимое снижение средней массы тела (со  $100,1 \pm 6,3$  до  $93,6 \pm 4,5$  кг) через 12 месяцев. Хотя эти результаты кажутся многообещающими, необходимы дополнительные проспективные исследования на более крупных выборках.

В настоящее время исследуются комбинированные ингибиторы НГЛТ1/НГЛТ2. На сегодняшний день нет данных о влиянии этих типов препаратов на репродуктивную систему у мужчин, однако исследования у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) с ликоглифлозином, двойным ингибитором НГЛТ1/2 показали снижение выраженности гиперинсулинемии и гиперандрогении [22].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (идПП4) — относительно новый класс пероральных препаратов для лечения диабета, также известный как глиптины. На сегодняшний день есть единичные исследования, посвященные изучению влияния идПП4 на мужскую репродуктивную функцию, при этом результаты оказались противоречивыми [23–24]. Так, у крыс-самцов с индуцированным стрептозотоцином диабетом применение нескольких противодиабетических препаратов с целью оценки их влияния на репродуктивную систему показало отсутствие влияния ситаглиптина на структуру и массу семенников, придатков яичек и семенных пузырьков, а также на уровень тестостерона [23]. Хотя в семенниках крыс, получавших ситаглиптин, наблюдалось наибольшее количество сперматозоидов на разных стадиях митоза, в придатках яичек и семенных пузырьках наблюдалось снижение экспрес-

сии рецепторов эстрогенов и андрогенов. Основываясь на положительных данных о глиптинах при церебральной и кардиальной ишемии, в нескольких исследованиях оценивалось противовоспалительное действие идПП4 на животных моделях токсического/механического повреждения яичек. Были отмечены защитные эффекты, в основном за счет антиоксидантного эффекта, а также антиапоптотического и противовоспалительного действия, что сопровождалось повышением тестостерона [25–26]. На крысиной модели повреждения яичек, вызванного доксорубицином, Ahmed et al. (2019 г.) также продемонстрировали значимое повышение уровня тестостерона и антиоксидантной активности на фоне применения ситаглиптина [27]. Данные на мышах показали, что идПП4 улучшают сексуальную функцию за счет положительного воздействия на эндотелий, вероятно, через повышение уровня оксида азота (NO), высвобождения фактора роста эндотелия сосудов, что индуцирует вазорелаксацию, или за счет предотвращения атерогенеза [28].

Стоит также отметить работу Hibi et al. (2011 г.), в которой был описан клинический случай 39-летнего мужчины с СД2, получавшего ситаглиптин (50 мг/день) с улучшением показателей гликированного гемоглобина до целевых значений. Однако у пациента отмечалось отсутствие спермы в сочетании с низким уровнем свободного тестостерона. Прекращение приема идПП4 привело к восстановлению объема эякулята, а также концентрации и подвижности сперматозоидов. Одна и та же процедура была проведена несколько раз с одинаковыми результатами, в связи с чем авторы сделали выводы о негативном влиянии идПП4 на фертильность мужчин с СД2 без четкого объяснения патогенетических механизмов [24].

В то же самое время исследования, проведенные у женщин с СПЯ, получавших идПП4, показали снижение экспрессии воспалительных цитокинов и окислительного стресса, а также активацию антиапоптотического пути, тем самым стабилизируя менструальные циклы и овуляцию [29].

Таким образом, несмотря на наличие лишь единичных научных исследований по данной теме, нельзя исключить прямое или косвенное потенциальное влияние идПП4 на функцию яичек. В отличие от арГПП1, идПП4 оказывают меньшее влияние на массу тела, однако их противовоспалительные эффекты могут снижать повреждение яичек, которое часто наблюдается у пациентов с СД2 и ожирением. Однако до получения четкой информации о влиянии глиптинов на мужскую фертильность данные препараты стоит с осторожностью применять у мужчин, планирующих реализацию репродуктивных планов.

### 2.2.2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1), класс антидиабетических препаратов, действующих как инкретиновые миметики и способные оказывать плеiotропное действие, представляют собой один из медикаментозных подходов к лечению ожирения и СД2 [30–32].

Недавно были получены данные о положительном влиянии арГПП1 как на мужскую фертильность, так и на состояние ЖТ у мужчин с ожирением [33–34]. Действительно,

исследования лираглутида и эксенатида показали потенциальную пользу при использовании в качестве сопутствующей терапии андрологических проблем. Ретроспективное наблюдательное исследование показало, что добавление лираглутида к ТЗТ у гипогонадных мужчин с СД2 и ожирением позволило добиться последовательного снижения массы тела и достижения целевых показателей гликемии в сочетании с восстановлением уровня тестостерона [35]. Также было показано, что краткосрочная комбинированная терапия эксенатидом и метформинном у мужчин с ожирением и СД2 способствовала восстановлению нормального уровня тестостерона в сочетании с коррекцией сексуальной дисфункции [36]. Доклиническое исследование также показало, что лираглутид ослабляет симптомы гипогонадизма и улучшает метаболизм глюкозы и липидов при введении орхизэктомизированным крысам [37]. Аналогичным образом терапия эксенатидом уменьшала отрицательное воздействие высокожировой диеты (ВЖД) у самцов мышей за счет уменьшения воспаления яичек, но не приводила к значимому повышению уровня тестостерона [38].

Предполагается, что эффект снижения веса является основным фактором улучшения эндогенной выработки тестостерона при лечении противодиабетическими препаратами. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что повышение уровня тестостерона в результате лечения арГПП1 выше, чем можно было бы ожидать только от потери веса [36, 39]. Это можно объяснить прямым воздействием на тестикулярные рецепторы к ГПП1 и/или снижением уровня оксидантов в яичниках, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении [40–41]. Аналогичным образом можно предположить, что, помимо потери веса, улучшение гликемического контроля само по себе приводит к улучшению показателей тестостерона у мужчин, получающих противодиабетические препараты. Данные наблюдений 2008 г. за мужчинами с субоптимальным СД2 (средний уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) 7,6%) показали, что общий уровень тестостерона обратно коррелировал с  $HbA_{1c}$ , на основании чего авторы предположили, что улучшение уровня  $HbA_{1c}$  приводило к улучшению общего тестостерона [42]. В недавнее исследование Giagulli VA. et al. (2020 г.) был включен 71 пациент, при этом 24 (34%) участника достигли уровня общего тестостерона  $\geq 300$  нг/дл (10,4 нмоль/л) в конце исследования. Когда они были стратифицированы по  $HbA_{1c}$  и потере массы тела, прямая корреляция была обнаружена только для снижения веса. В частности, у 94% пациентов, потерявших массу тела  $> 10\%$ , общий уровень тестостерона достигал  $\geq 300$  нг/дл. Обратная корреляция была обнаружена для  $HbA_{1c}$  без повышения распространенности общего тестостерона  $\geq 300$  нг/дл у пациентов с  $HbA_{1c} < 6,5\%$ . Таким образом, вероятно, именно потеря веса, вызванная противодиабетическими препаратами, а не улучшение гликемического контроля, вносит основной вклад в улучшение общего тестостерона [21].

### РАЗДЕЛ 3. ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА ГИПОГОНАДИЗМ

Несмотря на успехи диетических вмешательств и современной медикаментозной терапии ожирения, бариатрическая хирургия в настоящее время является

наиболее эффективным методом лечения морбидного (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) ожирения с целью быстрой потери массы тела и улучшения обмена веществ [43]. Действительно, недавний метаанализ показал, что бариатрическая хирургия более эффективна с точки зрения эффективности снижения веса (-32%) и восстановления уровня тестостерона (+9 нмоль/л) по сравнению с низкокалорийной диетой, которая вызывала меньшее снижение массы тела (-9,8%) и лишь умеренное повышение уровня тестостерона (+3 нмоль/л) [44].

Недавний метаанализ показал, что у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, исходно СПЯ наблюдался у 36% женщин, а синдром гипогонадизма — у 64% мужчин. При этом частота ремиссии после операции составила 96% для СПЯ и 87% для мужского гипогонадизма. Примечательно, что изменение массы тела после бариатрического вмешательства влияло не только на выработку тестостерона, но и на снижение уровня эстрогенов (эстрадиол — Э2) (-23 пмоль/л) [45].

Кроме того, потеря именно висцеральной жировой ткани (ВЖТ) может иметь решающее значение в послеоперационном восстановлении эугонадного состояния. Действительно, уменьшение объема ВЖТ, оцененное с помощью МРТ, имело положительную ассоциацию с увеличением уровня общего тестостерона в плазме после бариатрической хирургии [46]. В дополнение к непосредственному вкладу потери веса как такового, можно предположить, что восстановление нормального уровня тестостерона после бариатрического вмешательства происходит также за счет снижения маркеров воспаления, поскольку было обнаружено, что уровень общего тестостерона в значительной степени коррелирует с изменением ИЛ-6 и снижением С-реактивного белка (СРБ) [47].

Вероятно, существуют и другие клинические факторы, которые могут влиять на амплитуду эффектов метаболической хирургии на восстановление половых гормонов, помимо потери веса как таковой. Одним из таких факторов является возраст, так как у более молодых мужчин клетки Лейдига могут иметь больший ответ на гипоталамо-гипофизарные гормоны (в частности, на повышение уровня ЛГ) [48]. Повышение уровня тестостерона в плазме может способствовать состоянию, при котором восстановление мышечной силы и устойчивости приводит к увеличению физической активности, уменьшению саркопении, связанной с ожирением, а также положительному влиянию на остеопению и функцию суставов, что в целом способствует поддержанию потери веса [49]. Принимая во внимание экспериментальные данные об ассоциациях между костным обменом и функцией яичек [50], Samavat et al. (2014 г.) заметили, что гормон остеокальцин, вырабатываемый остеобластами, по видимому, играет роль в регуляции функции яичек, он увеличивается после бариатрической операции, и это увеличение происходит параллельно с повышением уровня свободного тестостерона [51].

Важно, что увеличение концентрации тестостерона после бариатрического вмешательства коррелирует с улучшением различных параметров (например, массы тела, ИМТ, уровня адипонектина, лептина) независимо от выбранной хирургической техники

Таблица 1. Результаты динамического исследования пациентов

	До гастрешунтирования	После гастрешунтирования	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	51 [45,8; 58,82]	34,55 [31,5; 40,7]	0,005
Масса тела, кг	169 [140; 175]	112 [105; 132]	0,005
Общий тестостерон, нмоль/л	7,33 [3,67; 8,46]	18,85 [11,85; 21,1]	0,028
HbA <sub>1c</sub> , %	6,9 [6,75; 7,35]	5,45 [5; 5,9]	0,029

**Примечания:** тест Вилкоксона; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка; ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

(билиопанкреатическое шунтирование, рукавная гастрэктомия, желудочное шунтирование по Ру) [52–54]. Но ограничением этих исследований является неоднородность включенных хирургических процедур (рестриктивная и мальабсорбционная хирургия), что может быть причиной соответствующих систематических ошибок.

Положительное влияние бариатрической хирургии на уровень половых гормонов обычно наблюдается после средне- или долгосрочного наблюдения, но оно также может проявляться быстро, уже через 1 месяц после рукавной гастрэктомии или желудочного шунтирования по Ру [53, 55]. При потере веса и соответствующем его контроле эффект является долгосрочным. Pham et al. (2018 г.) недавно провели дополнительный анализ исследования STAMPEDE, оценив уровни свободного и общего тестостерона через 5 лет после рукавной гастрэктомии или гастрешунтирования по Ру у мужчин с ожирением и СД2. У пациентов, перенесших бариатрическую операцию, в отдаленном периоде наблюдалось большее повышение уровня общего и свободного тестостерона по сравнению с пациентами, получавшими медикаментозную терапию (84,1 против 9,6%,  $p=0,008$  и 47,4 против 2,2%,  $p=0,013$  соответственно), без значимого изменения уровня эстрадиола [56]. Интересно, что увеличение уровня свободного тестостерона, наблюдаемое в этом исследовании, было связано со снижением массы тела, уровня высокочувствительного СРБ и лептина в плазме, но не с улучшением гликемического контроля.

Установлено, что бариатрическая хирургия улучшает сексуальное здоровье мужчин с ожирением, восстанавливая половое влечение, эректильную и эякуляторную функцию пропорционально снижению веса [57–58]. Так, после лапароскопического желудочного шунтирования по Ру объем эякулята и жизнеспособность сперматозоидов увеличились в сочетании со снижением уровня ИЛ-8 и фрагментации ДНК сперматозоидов [59]. Однако ранее предыдущие результаты показали, что у пациентов, перенесших гастрешунтирование или рукавную гастропластику, через год после операции наблюдалось снижение общего количества сперматозоидов [59]. Это можно объяснить резким сокращением поступления питательных веществ, необходимых для сперматогенеза [60]. Учитывая вышеизложенные данные, установлено, что хирургические вмешательства дают успешные и обнадеживающие результаты в отношении общего состояния здоровья пациентов и восстановления эугонадного состояния. Но данные об их влиянии на фертильность противоречивы. Таким образом, для оценки влияния бариатрической хирургии на фертильность необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных выборок пациентов.

#### РАЗДЕЛ 4. СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Полученные ранее данные подтверждаются результатами нашего пилотного исследования, в котором проводилась оценка уровня тестостерона и метаболических показателей до и в течение года после гастрешунтирования у 12 мужчин (возраст 46 [43,5; 55] лет, длительность СД2 3 [1,5; 8] лет) с морбидным ожирением, СД2 и синдромом нормогонадотропного гипогонадизма (табл. 1).

Согласно полученным результатам, среднее снижение массы тела составило -30,7 [-25; -32,5]% и -60,3 [-51,5; -68,6]% от исходной массы и избытка соответственно. 75% (9/12) пациентов достигли эугонадизма.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе положительного влияния коррекции образа жизни, медикаментозной терапии СД2 и ожирения, а также метаболической хирургии на выработку тестостерона обнадеживающие результаты получены в отношении методик, обеспечивающих в первую очередь значимое снижение массы тела (препараты аргПП1 и бариатрическая хирургия). Что касается иных классов новых противодиабетических препаратов, вполне вероятно, что все они могут оказывать прямое или косвенное благотворное воздействие на мужскую половую функцию, главным образом за счет снижения глюкозотоксичности и воспаления. Однако данная гипотеза требует проведения исследований на больших по объему выборках пациентов. Кроме того, до сих пор нет убедительных данных о значимости коррекции углеводного обмена вне зависимости от снижения массы тела в отношении эндогенной продукции тестостерона, а также отсутствуют данные о степени улучшения гликемического контроля, необходимой для клинически значимого повышения уровня тестостерона в сыворотке крови.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Чернова М.О. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Роживанов Р.В. — разработка концепции, сбор научного материала, редактирование текста; Роживанова Е.Р. — сбор литературного материала, написание текста; Есауленко Д.И. — сбор литературного материала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, et al. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology*. 2023;11:204–214. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13367>
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):725–733. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>
- Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of Testosterone Levels in Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Cureus*. 2021;78(3):151–158. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020(3):1–12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity*. 2013;21:1975–81. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20407>
- Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with 'diabesity': results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;683515. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/683515>
- Haider A, Yassin A, Doros G, Traish AM, Saad F. Reductions of weight and waist size in 362 hypogonadal men with obesity grades I to III under long-term treatment with testosterone undecanoate (TU): observational data from two registry studies. In: Abstract (SAT-0940) Presented at the Endocrine Society's 96th Annual Meeting. 2014.
- Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes*. 2013;3:73–83. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12022>
- Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes*. 2016;40:162–70. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.139>
- Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107–117. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215025>
- Sukegawa G, Tsuji Y. Risk of male infertility due to testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism (LOH). *Acta Urol Jpn*. 2020. doi: [https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap\\_66\\_11\\_407](https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_66_11_407)
- Tan RBW, Guay AT, Hellstrom WJG. Clinical Use of Aromatase Inhibitors in Adult Males. *Sex Med Rev*. 2014;2(2):79–90. doi: <https://doi.org/10.1002/smrj.23>
- Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic–pituitary–testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445–455. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890>
- La Vignera S, Cannarella R, Galvano F, et al. The ketogenic diet corrects metabolic hypogonadism and preserves pancreatic  $\beta$ -cell function in overweight/obese men: a single-arm uncontrolled study. *Endocrine*. 2021;72(2):392–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02518-8>
- Mongioli LM, Cimino L, Condorelli RA, et al. Effectiveness of a very low calorie ketogenic diet on testicular function in overweight/obese men. *Nutrients*. 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102967>
- Mongioli LM, Cimino L, Greco E, et al. Very-low-calorie ketogenic diet: An alternative to a pharmacological approach to improve glycometabolic and gonadal profile in men with obesity. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;60:72–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.013>
- Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017;122:53–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.022>
- Suleiman JB, Nna VU, Othman ZA, Zakaria Z, Bakar ABA, Mohamed M. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes. *Andrology*. 2020;8(5):1471–1485. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12824>
- Suleiman JB, Nna VU, Zakaria Z, et al. Orlistat reverses intratesticular lactate transport decline and infertility in male obese rats. *Reproduction*. 2020;160(6):863–872. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-20-0381>
- Van Cauwenberghe J, De Block C, Vanderschueren D, Antonio L. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. *Andrology*. 2023;11:225–233. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13318>
- Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology*. 2020;8(3):654–662
- Tan S, Ignatenko S, Wagner F, et al. Licoglitazolin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(11):2595–2599. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14495>
- Ayuob NN, Murad HAS, Ali SS. Impaired expression of sex hormone receptors in male reproductive organs of diabetic rat in response to oral antidiabetic drugs. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53(1):35–48. doi: <https://doi.org/10.5603/FHC.a2015.0005>
- Hibi H, Ohori T, Yamada Y. DPP-IV inhibitor may affect spermatogenesis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):e74–e75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.022>
- Abdelzaher WY, Rofaeil RR, Ali DME, Attya ME. Protective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in testicular torsion/detorsion in rats: a possible role of HIF-1 $\alpha$  and nitric oxide. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2020;393(4):603–614. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01765-5>
- Abdel-Aziz AM, Naguib Abdel Hafez SM. Sitagliptin protects male albino rats with testicular ischaemia/reperfusion damage: Modulation of VCAM-1 and VEGF-A. *Andrologia*. 2020;52(2). doi: <https://doi.org/10.1111/and.13472>
- Ahmed ZA, Abtar AN, Othman HH, Aziz TA. Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2019;Volume 13:3321–3329. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S222127>
- Altabas V, Altabas K. DPP-4 inhibition improves a sexual condition? *Med Hypotheses*. 2015;85(2):124–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.04.011>
- Daneshjou D, Soleimani Mehranjani M, Zadeh Modarres S, Shariatzadeh MA. Sitagliptin/Metformin: A New Medical Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(12):890–892. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.09.002>
- Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and  $\beta$ -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1556–1564. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0589>
- Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Colaco DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126769>
- Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):890–899. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30285-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30285-6)
- Cignarelli A, Genchi VA, D'Oria R, et al. Role of Glucose-Lowering Medications in Erectile Dysfunction. *J Clin Med*. 2021;10(11):2501. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112501>
- Cannarella R, Calogero AE, Condorelli RA, Greco EA, Aversa A, La Vignera S. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility? *Andrology*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13015>
- Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology*. 2015;3(6):1094–1103. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12099>
- Shao N, Yu XY, Yu YM, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Andrologia*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/and.13039>
- Model JFA, Lima MV, Ohlweiler R, et al. Liraglutide treatment counteracts alterations in adipose tissue metabolism induced by orchietomy in rats. *Life Sci*. 2021;278:119586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119586>

38. Zhang E, Xu F, Liang H, et al. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Attenuates the Detrimental Effects of Obesity on Inflammatory Profile in Testis and Sperm Quality in Mice. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74(5):457-466. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12420>
39. Jensterle M, Podbregar A, Gorican K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect*. 2019;8(3):195-202. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0514>
40. Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12871>
41. Ahangarpour A, Oroojan AA, Heidari H. Effects of Exendin-4 on Male Reproductive Parameters of D-Galactose Induced Aging Mouse Model. *World J Mens Health*. 2014;32(3):176. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.3.176>
42. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Lowtestosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1834-1840
43. Capoccia D, Coccia F, Guarisco G, et al. Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2018;28(8):2289-2296. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3153-8>
44. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:120-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.031>
45. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx012>
46. Liu F, Tu Y, Zhang P, Bao Y, Han J, Jia W. Decreased visceral fat area correlates with improved total testosterone levels after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese males with type 2 diabetes: a 12-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(4):462-468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.11.009>
47. Zhu C, Mei F, Gao J, Zhou D, Lu L, Qu S. Changes in inflammatory markers correlated with increased testosterone after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese Chinese men with acanthosis nigricans. *J Dermatol*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14783>
48. Facchiano E, Scaringi S, Veltri M, et al. Age as a Predictive Factor of Testosterone Improvement in Male Patients After Bariatric Surgery: Preliminary Results of a Monocentric Prospective Study. *Obes Surg*. 2013;23(2):167-172. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0753-6>
49. Neunhaeuserer D, Gasperetti A, Savalla F, et al. Functional Evaluation in Obese Patients Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2017;27(12):3230-3239. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2763-x>
50. Liao M, Guo X, Yu X, et al. Role of Metabolic Factors in the Association Between Osteocalcin and Testosterone in Chinese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3463-3469. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1805>
51. Samavat J, Facchiano E, Cantini G, et al. Osteocalcin increase after bariatric surgery predicts androgen recovery in hypogonadal obese males. *Int J Obes*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.228>
52. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, et al. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on the Sex Steroids and Quality of Life in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1329-1332. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1598>
53. Boonchaya-anant P, Laichuthai N, Suwannarisuk P, Hounngam N, Udomsawaengsup S, Snaboon T. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1416503>
54. Calderón B, Galdón A, Calañas A, et al. Effects of Bariatric Surgery on Male Obesity-Associated Secondary Hypogonadism: Comparison of Laparoscopic Gastric Bypass with Restrictive Procedures. *Obes Surg*. 2014;24(10):1686-1692. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1233-y>
55. Di Vincenzo A, Silvestrin V, Bertoli E, et al. Short-term effects of surgical weight loss after sleeve gastrectomy on sex steroids plasma levels and PSA concentration in men with severe obesity. *Aging Male*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1528445>
56. Pham NH, Bena J, Bhatt DL, Kennedy L, Schauer PR, Kashyap SR. Increased Free Testosterone Levels in Men with Uncontrolled Type 2 Diabetes Five Years After Randomization to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2881-5>
57. Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, Glina S, Bernardo WM. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev*. 2017;5(3):393-402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.03.008>
58. Sarhan MD, Khattab M, Sarhan MD, Maurice KK, Hassan H. Impact of Bariatric Surgery on Male Sexual Health: a Prospective Study. *Obes Surg*. 2021;31(9):4064-4069. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05522-7>
59. Kun L, Pin Z, Jianzhong D, et al. Significant Improvement of Erectile Function after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Chinese Men with Erectile Dysfunction. *Obes Surg*. 2015;25(5):838-844. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1465-x>
60. Carette C, Levy R, Eustache F, et al. Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: the BARIASPERM prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(8):1271-1279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.04.019>

Рукопись получена: 30.01.2024. Одобрена к публикации: 23.04.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Чернова Мария Олеговна**, аспирант [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

**Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

**Роживанова Екатерина Романовна**, врач-ординатор [Ekaterina R. Rozhivanova, MD-student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

**Есауленко Дмитрий Игоревич**, к.м.н. [Dmitry I. Esaulenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 394036, Воронеж, ул. Московский проспект, д. 185 [address: 185 Dm. Moscow prospect, 394036 Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-8834>; eLibrary SPIN: 2983-7767; e-mail: desaulenko79@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Чернова М.О., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Есауленко Д.И. Оценка влияния коррекции углеводного обмена и массы тела на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и синдромом гипогонадизма // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12711>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Chernova MO, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Esaulenko DI. The influence of correction of carbohydrate metabolism and body weight on endogenous testosterone production in men with type 2 diabetes mellitus, obesity and hypogonadism. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12711>

## СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ОТДЕЛЕНИЯ АНДРОЛОГИИ И УРОЛОГИИ ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ



© P.B. Роживанов<sup>1\*</sup>, С.Н. Волков<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

В данной статье представлены основные исторические вехи формирования и развития отделения андрологии и урологии, с 2016 г. входящего в состав Института репродуктивной медицины ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России. Основной задачей данного научно-клинического подразделения является организация и оказание эффективной помощи мужчинам с половыми и репродуктивными нарушениями на фоне эндокринопатий специалистами различного профиля. Кроме того, в отделении активно проводится научно-исследовательская работа по изучению гормональных изменений стареющих мужчин, заместительной терапии и особенностей репродуктивных нарушений. Наш историко-аналитический обзор дополнен биографическими данными и графическим материалом, имеющим отношение к жизни руководителей подразделений в составе вышеназванного отделения в период 1960–2024 гг. Авторы посвящают статью своим учителям и наставникам.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мужчины; андрология; урология.

## HISTORY OF ESTABLISHMENT AND FORMATION OF ANDROLOGY & UROLOGY DEPARTMENT OF THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE

© Roman V. Rozhivanov<sup>1\*</sup>, Stanislav N. Volkov<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

This article presents main historical moments of formation and evolution of Andrology & Urology Department of the Endocrinology Research Centre, since its establishment in 2016. The mission of the present scientific and clinical subdivision is organization of medical aid for males with sexual and reproductive disorders caused by endocrinopathies. The crew of the Andrology & Urology Department provides scientific researches of hormonal and reproductive impairment among ageing males, testosterone replacement. This historical and analytic review presents you biographical datas and graphic materials about leaders of the Departments in the period from the 1960 until 2024. The authors dedicate the present article to teachers and scientific supervisors.

**KEYWORDS:** men; andrology; urology.

Амбулаторно поликлинический отдел Эндокринологического научного центра существовал многие годы, практически с того момента, когда в Центре началась клиническая работа. Отдел всегда был востребован пациентами, так как именно в нем быстро и эффективно оказывалась необходимая при эндокринопатиях помощь. Число мужчин с проблемами полового здоровья росло, требовалось проведение большого количества научных исследований и расширение практического опыта. С целью реализации этих задач в 1993 г. на базе амбулаторного поликлинического отдела была создана Группа андрологии и урологии. Первым руководителем группы был назначен д.м.н. Геннадий Ильич Козлов (1928–2005 г.) (рис. 1), который стал неотъемлемой частью коллектива Центра уже после героической службы в рядах ВМФ СССР, отмеченной наградами (медаль Ушакова и пр.). Научный вклад Г.И. Козлова неоспорим, им проведена огромная работа по исследованию половой патологии у мужчин

с эндокринными заболеваниями, итогом которой стала защищённая в 1990 году докторская диссертация на тему «Реабилитация мужчин с нарушениями половой функции при различной эндокринной патологии». Под его руководством инициировано оказание прической эндокринологической и сексологической помощи пациентам с нарушениями формирования пола, возрастным андрогенным дефицитом, транссексуализмом [1–3]. До этого момента подобной работы в СССР и России не проводилось. Работниками группы андрологии и урологии был изучен обширный научный мировой опыт по персонализированным видам лечения мужчин и созданы методические руководства. 14 января 2005 г. жизнь профессора Г.И. Козлова внезапно оборвалась, однако он оставил блестящую плеяду учеников, продолживших деятельность группы.

В 2007 г. руководство ЭНЦ, остро осознавая необходимость организации уроандрологической хирургической службы, принимает решение о реформатировании

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.





Рисунок 1. Д.м.н., профессор Геннадий Ильич Козлов

группы андрологии и урологии в Отделение андрологии и урологии с возможностью оказания стационарной помощи. Первым руководителем отделения стал д.м.н., профессор Дмитрий Геннадьевич Курбатов, прошедший путь от врача-интерна новокузнецкого стационара до руководителя уроандрологической службы ЭНЦ в Москве. С его приходом отделение расширило спектр своей деятельности, внедрив в работу следующие хирургические виды помощи: реконструктивная хирургия полового члена, эндоскопическая хирургия предстательной железы, коррекция аномалий мочеиспускательного канала, хирургическое лечение ретроградной эякуляции, эндофаллопротезирование и др. [4]. Это вывело отделение на международный уровень. В 2020 г. Дмитрий Геннадьевич оставил должность заведующего отделением андрологии и урологии и теперь работает в системе частного здравоохранения.

Несмотря на большой вклад Курбатова Д.Г. в развитие хирургической андрологической помощи, урологическая помощь нуждалась в дальнейшем расширении. В 2020 г., руководство ФГБУ НМИЦ эндокринологии принимает решение об интенсификации развития помощи по урологии и андрологии больным с эндокринопатиями. С 11 января 2021 г. в качестве нового заведующего в Центр приглашается практикующий врач-уролог-онколог из г. Краснодара к.м.н. Станислав Николаевич Волков (рис. 2) — ученик выдающегося кубанского уролога и трансплантолога академика РАН В.Л. Медведева. Благодаря энтузиазму и целеустремленности Волкова пациентам с эндокринопатиями стали доступны все виды операций на мочеполовой системе, как у мужчин, так и у женщин [5]; расширилось консультативно-лечебное взаимодействие с другими подразделениями Центра. Были разработаны новые методики лапароскопического хирургического лечения пациентов с гиперплазией простаты, в том числе и с сахарным диабетом (СД) [6].

Наряду с лечебно-диагностической помощью в отделении непрерывно ведется научная и образовательная работа. С 2007 г. научное направление отделения



Рисунок 2. К.м.н. Станислав Николаевич Волков

андрологии и урологии возглавил главный научный сотрудник Роживанов Роман Викторович (рис. 3), защитивший в 2005 г. кандидатскую диссертацию на тему «Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом: скрининг, структура, прогностическое значение», а в 2014 году — докторскую диссертацию «Половая функция мужчин с гормонально активными и «неактивными» аденомами гипофиза». Под руководством Роживанова Р.В., являющегося по совместительству профессором кафедры эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в отделении стали проводиться профессиональные стажировки для повышения квалификации врачей по проблемам гипогонадизма и мужского бесплодия, пользующиеся большой популярностью у коллег. Кроме того, под его руководством были защищены несколько кандидатских диссертаций,



Рисунок 3. Д.м.н. Роман Викторович Роживанов

посвященных проблемам лечения мужского бесплодия, нарушений андрогенного статуса, а также терапии гипогонадизма при СД 2 типа, получены авторские свидетельства на инновационные программы — алгоритмы лечения разных видов гипогонадизма.

Благодаря сотрудничеству коллектива врачей и научных работников развитие хирургических аспектов успешно сочетается с усовершенствованием методов консервативной терапии андрологических и урологических заболеваний [7].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Роживанов Р.В., Андреева Е.Н., Волков С.Н. — разработка концепции, сбор научного материала, написание текста, редактирование текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Козлов Г.И., Калинин С.Ю., Слонимский Б.Ю., и др. Клинико-цитогенетическое обследование больных транссексуализмом // *Проблемы эндокринологии*. — 1996. — Т. 42. — №1. — С. 25-28. [Kozlov G.I., Kalinchenko S.Yu., Slonimsky B.Yu., et al. Clinical and cytogenetic examinations of patients with transsexualism. *Problems of Endocrinology*. 1996;42(1):25-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl11917>
2. Козлов Г.И., Калинин С.Ю. О клинике и лечении транссексуализма // *Проблемы эндокринологии*. — 1994. — Т. 40. — №4. — С. 57-60. [Kozlov G.I., Kalinchenko S.Yu. Transsexualism: Clinical picture and treatment of transsexualism. *Problems of Endocrinology*. 1994;40(4):57-60. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12149>
3. Мельниченко Г.А., Козлов Г.И., Голубева И.В. Случай лакторей у больного мужского пола с транссексуализмом // *Проблемы эндокринологии*. — 1985. — Т. 31. — №1. — С. 37-38. [Melnichenko G.A., Kozlov G.I., Golubeva I.V. Sluchay laktorei u bol'nogo muzhskogo pola s transseksualizmom. *Problems of Endocrinology*. 1985;31(1):37-38.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl198531137-38>
4. Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Ситкин И.И. Применение методов ангиохирургии в лечении веногенной эректильной дисфункции // *Урология*. — 2013. — №6. — С. 40-46. [Kurbatov DG, Lepetukhin AE, Dubskiy SA, Sitkin II. Application of methods of angiostomy in the treatment of venous erectile dysfunction. *Urologiya=Urology*. 2013;(6):40-46 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2013-1-15-21>
5. Волков С.Н., Григорян О.Р., Мокрышева Н.Г., и др. Клинико-экономический анализ хирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2023. — Т. 24. — №1. — С. 84-89. [Volkov S.N., Grigoryan O.R., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Mikheev R.K., Tereshchenko V.I., Kolontarev K.B. Clinical and economic analysis of different surgical approaches for benign prostatic hyperplasia (literature review). *Andrology and Genital Surgery*. 2023;24(1):84-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-84-89>
6. Волков С.Н., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. и др. Лапароскопическая позадилоная аденомэктомия, дополненная уретроцистоанастомозом. Патент на изобретение: RU 2784180 C2, 23.11.2022. Заявка № 2022110395 от 18.04.2022. [Volkov S.N., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. et al. Laparoscopic retropubic simple prostatectomy combined with temporary clamping of the internal iliac arteries and vesicourethral anastomosis. Patent application: RU 2784180 C2, 23.11.2022. Request No. 2022110395 18.04.2022.]
7. Роживанов Р.В., Бобков Д.Н., Курбатов Д.Г. Патогенетические факторы патозооспермии и нарушения антиоксидантной активности эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 76-80. [Rozhivanov R.V., Bobkov D.N., Kurbatov D.G. Pathogenetic factors of disorders in spermatogenesis and antioxidative activity of an ejaculate in young men with post pubertal visceral obesity and normal andrological anamnesis. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):76-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10054>

Рукопись получена: 11.06.2024. Одобрена к публикации: 23.06.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: [rrozhivanov@mail.ru](mailto:rrozhivanov@mail.ru)

**Волков Станислав Николаевич**, к.м.н. [Stanislav N. Volkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000000220492191>; SPIN-код: 2675-7226; e-mail: [volkov\\_stas08@mail.ru](mailto:volkov_stas08@mail.ru)

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: [endogin@mail.ru](mailto:endogin@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Волков С.Н., Андреева Е.Н. Становление и развитие отделения андрологии и урологии ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 41-43. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12735>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Volkov SN, Andreeva EN. History of establishment and formation of andrology & urology department of the endocrinology research centre. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):41-43. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12735>

## НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРМИНОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ



© Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, О.Р. Григорян<sup>1</sup>, Р.В. Роживанов<sup>1</sup>, Р.К. Михеев<sup>1\*</sup>, М.О. Чернова<sup>1</sup>, Е.Р. Роживанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

Неотъемлемыми частями процесса непрерывного образования клиницистов являются усовершенствование профессиональных компетенций и обновление имеющихся знаний на основании современных данных. Несмотря на неукоснительно соблюдаемый принцип открытости в доказательной медицине среди специалистов в сфере акушерства и гинекологии, андрологии и урологии, эндокринологии, кардиологии, геронтологии до сих пор по разным причинам отмечаются тенденции к устаревшему толкованию общепринятых терминов. В данной статье представлены актуальная интерпретация терминов и понятий, используемых в современной андрологии и эндокринной гинекологии. Освещена проблема дефиниции термина «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ) в сфере акушерства и гинекологии, а также применения термина «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) в эндокринологии; терминологически охарактеризована и подробно описана сущность синдрома мужского гипогонадизма в тесной связи с мужским бесплодием, разными видами патозооспермии и нарушениями половой функции у мужчин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** менопауза; гипогонадизм; эстрогены; андрогены; репродукция.

## THE MOST PROMINENT TERMINOLOGICAL PROBLEMS IN REPRODUCTIVE MEDICINE

© Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>, Olga R. Grigoryan<sup>2</sup>, Roman V. Rozhivanov<sup>1</sup>, Robert K. Mikheev<sup>1\*</sup>, Maria O. Chernova<sup>1</sup>, Ekaterina R. Rozhivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian University of Medicine of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Constant improvement of professional skills and competence are essential components of modern post diploma medical education in the 21<sup>st</sup> century. Despite of world-wide spread of evidence-based medicine many physicians from such areas as obstetrics, gynecology, andrology, endocrinology, cardiology, gerontology etc. still use outdated and incorrect terminology from reproductive medicine. The such unfavourable trend leads to serious increasement of insufficient/overdiagnosis, treatment mistakes and poor outcomes such as sexual dysfunction, infertility and comorbidity. The present article presents actual interpretations and characterization of gynecological and andrological terms such us menopausal hormonal therapy (MHT) and hormone replacement therapy (HRT) among females and male hypogonadism.

**KEYWORDS:** menopause; hypogonadism; estrogens; androgens; reproduction.

### СУЩНОСТЬ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Основной целью МГТ является частичное восполнение дефицита половых гормонов, с целью отсрочки рисков естественного старения организма (МКБ-10 N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины) при условии профилактики развития гиперпластических процессов органов репродуктивной системы [1]. При назначении МГТ перед клиницистами стоит задача обеспечить адаптацию женщины к неуклонно растущим соматическим возрастным рискам, сохранению качества жизни. Важнейшим критерием эффективности МГТ (при условии начала приёма в первые 10 лет выключения овариально-менструальной функции/ до достижения возраста 60 лет)

является купирование вазомоторных (приступы «приливы», сопровождающиеся потливостью и нарушениями терморегуляции), генитоуринарных (болезненность при половом акте, зуд и сухость слизистых половых органов) и эмоционально-психических симптомов, замедление дебюта артериальной гипертензии, профилактика снижения потери минеральной плотности костной ткани (МПК), саркопении, снижения когнитивной функции [2]. Геропротективные (т.е. отсрочка возраст-ассоциированных заболеваний) эффекты МГТ достигаются за счёт лигандного связывания 17 $\beta$ -эстрадиола в тканях-мишенях основных систем женского организма с рецепторами ER $\alpha$  и ER $\beta$ , каскадно выступающих как энхансеры (усилители) экспрессии гена-промотора теломеразной обратной транскриптазы (TOT) [3].

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



## СУЩНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ЗГТ). КАК ИЗБЕЖАТЬ ТАВТОЛОГИИ?

Развитие эндокринологии как самостоятельной клинической дисциплины стало возможным благодаря разработке и внедрению 4 методов гормоно-терапии: заместительной терапии препаратами гормонов при недостаточности эндокринной железы, супрессивной терапии («мягкая» и «жесткая» супрессия левотироксином натрия после лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы), фармакодинамической терапии (терапия глюкокортикоидами при лечении аутоиммунных заболеваний); терапия рекомбинантным препаратом паратиреоидного гормона при остеопорозе), стимулирующей терапии (тиротропин-альфа для стимуляции захвата I131 щитовидной железой). Исторически сложилось, что данный принцип лег в основу появления ныне повсеместно применяемого без разбора термина «заместительная гормональная терапия» (англ. hormone replacement therapy). В последние десятилетия данный термин употребляется в научно-медицинской литературе и устной речи специалистов-медиков в сочетании с наименованиями фармакологических групп («заместительная гормональная терапия левотироксином натрия» и т.п.), что само по себе является тавтологией. Единственно правильным решением данной коллизии является построение фразы по схеме: «заместительная терапия + международное непатентованное название препарата или фармакологической группы» (примеры — «заместительная терапия левотироксином натрия», «заместительная терапия минералокортикоидами», «заместительная терапия половыми стероидами» и т.д.). В современной клинической практике заместительный характер несет применение препаратов инсулина у пациентов с сахарным диабетом (МКБ-10 E10-E14) [4], левотироксина натрия для лечения гипотиреоза (МКБ-10 E02-E03) [5], тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) у мужчин с андрогенной недостаточностью (см. раздел «Мужской гипогонадизм») [6]. Основными целями заместительной терапии в эндокринологии являются: назначение пациенту гормона (синтетического аналога или генно-инженерной формы) в физиологической и индивидуально адаптированной дозе; максимальная имитация физиологической продукции с учетом циркадианного ритма.

В настоящее время применение термина «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) является уместным по остаточному принципу только для наименования заместительной терапии половыми стероидами лиц с гипогонадотропным гипогонадизмом на фоне нарушения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) тропных гормонов гипофиза (МКБ-10 E23.0 Гипопитуитаризм), гипергонадотропным гипогонадизмом после двухсторонней овариэктомии (МКБ-10 N95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой), при манифестации преждевременной недостаточности яичников (до 40 лет) (МКБ-10 E28.3 Первичная яичниковая недостаточность) и вступлении в 14-летие — возраст девочек с нарушениями формирования пола, в частности, синдромом Шерешевского-Тернера (МКБ-10 Q96.0 Кариотип 45,X) [7].

К большому сожалению, использование термина «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) у женщин в качестве синонима «менопаузальной гормональной терапии» (МГТ) и поныне остается грубой и широко распространенной ошибкой.

## ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН — «СЕРАЯ ЗОНА»

Не менее распространенной в обиходе врачей негинекологической специализации и пациентов ошибкой является отнесение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) к ЗГТ. Неприемлемость такого подхода заключается в супрессивном характере действия КОК на менструальный цикл. Содержащийся в КОК эстрогенный компонент подавляет секрецию гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), что предотвращает селекцию доминантного фолликула и наступление овуляции. В свою очередь прогестагенный компонент способствует сгущению цервикальной слизи, угнетению созревания эндометрия и перистальтики маточных труб [8]. Супрессивным (ингибирующим) влиянием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось также обладают антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (даназол), применяемые с целью лечения эндометриоза у женщин (МКБ-10 N80) [9]. В сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как у мужчин, так и у женщин активно применяются стимулирующие гормональные препараты, в частности: хорионический гонадотропин человека [10], рекомбинантные препараты фолликулостимулирующего (фоллитропин альфа) [11] и лютеинизирующего (лутропин альфа) гормонов [12]. Данные средства применяются не с целью замещения, а с целью стимуляции у мужчин сперматогенеза; у женщин — созревания фолликулов и овуляции в рамках подготовки пациенток к ЭКО.

## МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

В современной научной литературе, к сожалению, очень много противоречий в терминологическом описании тех или иных медицинских состояний, возникающих при нарушении мужского здоровья. Наиболее типичным примером является синдром гипогонадизма. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации (2016 г.), их обновленному проекту (2021 г.), а также данным Европейской ассоциации урологов (EUA), гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [6, 13, 14, 15].

Термин «мужской гипогонадизм» используется также в руководствах по эндокринологии Эндокринного общества (ES) и Австралийского эндокринного общества (AUS) [15, 16, 17]. При этом в руководствах по урологии и сексуальной медицине таких ассоциаций, как Международное общество сексуальной медицины (ISSM), Британское общество сексуальной медицины (BSSM), Американская урологическая ассоциация (AUA), как правило, употребляется понятие «синдром дефицита

тестостерона», который, по сути, является синонимом термина «мужской гипогонадизм» [15, 18, 19, 20]. В МКБ-10 синонимом гипогонадизма является диагноз E29.1 Гипофункция яичек. При этом термины «ADAM» — androgen deficiency adult men, «PADAM» — partial androgen deficiency adult men («мужской климакс» и «андропауза») являются устаревшими и, по сути, неверными, так как не отражают патогенез гипогонадизма, а последние два термина вообще противоречат биологической сути явления. Еще более старым термином является «евнухоидизм», который частично отражает биологическую суть явления в случаях развития гипогонадизма до или во время полового развития, но из-за негативного восприятия пациентами в современной медицине не используется.

Но даже современное определение гипогонадизма не лишено недостатков, так как в определении текущих российских клинических рекомендаций и ряда международных и национальных профессиональных ассоциаций (ISSM, BSSM, EUA) полная (синдром Морриса) или частичная (синдром Рейфенштейна) нечувствительность рецепторов (AR) к андрогенам относится к гипогонадизму вследствие развития сходной клинической картины, в частности при частичной нечувствительности AR. Однако если мы рассматриваем гипогонадизм как нарушение тестостерон-продуцирующей функции яичка, патологии, связанные с нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам, расцениваться как гипогонадизм не могут и требуют отдельного кодирования по МКБ (например, МКБ-10 Q97.3, Q97.8, Q98.8), а также специфического подхода в зависимости от степени выраженности этой нечувствительности к андрогенам от адаптации в женском поле при синдроме Морриса (МКБ-10 Q97.3, Q97.8) с полной нечувствительностью к андрогенам до попытки назначения заместительной андрогенной терапии off label при исходно нормальных или несколько повышенных уровнях тестостерона и лютеинизирующего гормона и типичной клинической картине, сходной с гипогонадизмом (МКБ-10 Q98.8).

Также в ряде клинических рекомендаций зарубежных ассоциаций (ES, AUS) к гипогонадизму относят нарушение работы яичка в целом, что включает в себя как выработку тестостерона, так и сперматогенез [15, 16, 17]. Более целесообразно разграничивать патологию данных двух звеньев работы яичек на мужской гипогонадизм (код МКБ-10 E29.1 Гипофункция яичек) и различные варианты патозооспермии (код МКБ-10 N46 Мужское бесплодие). А наиболее верное определение мужского гипогонадизма это — клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, обусловленным снижением эндокринной функции яичка. Таким образом, наиболее оптимально считать гипогонадизмом только те ситуации, при которых уровень тестостерона снижается ниже нормальных значений (по современным данным, ниже 12 нмоль/л) вследствие повреждения центральных и/или периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО). Нарушение функции яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции необходимо считать первичным и гипергонадотропным гипогонадизмом вследствие избыточной стимулирующей секреции

гонадотропинов нормально функционирующим гипофизом в ответ на снижение продукции тестостерона яичком. При нарушении гипоталамо-гипофизарной функции без вовлечения функции яичек гипогонадизм является гипогонадотропным и вторичным (при исходном поражении гипофиза) или третичным (при исходном поражении гипоталамуса) соответственно, что указывает на снижение стимулирующего влияния гипофиза на функцию яичек. При комбинации снижения гипоталамической, гипофизарной функции и функции яичек гипогонадизм является смешанным. Наиболее типичным примером смешанного гипогонадизма является состояние, именуемое «возрастной андрогенный дефицит», или «возрастной гипогонадизм». Четвертый вариант гипогонадизма — это следствие нарушения механизмов отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус-гипофиз-гонады» на фоне ожирения и нарушений углеводного обмена, что предполагает функциональный характер гипогонадизма и его потенциальную обратимость при устранении сопутствующих негативных факторов. Данная особенность в корне отличает данный вид гипогонадизма от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются органическими и необратимыми [21, 22, 23].

Разделение гипогонадизма на органический и функциональный имеет практический смысл: органический гипогонадизм требует лечения с помощью андрогенной терапии, а функциональный должен лечиться в первую очередь путем устранения или улучшения ассоциированных с ним метаболических нарушений [22, 23, 24].

В отношении андрогенной терапии также существует некоторая терминологическая неясность. Фактически андрогенная терапия разделяется на заместительную (используются препараты тестостерона) и стимулирующую (используются препараты гонадотропинов или антиэстрогенов) [6]. Андрогенную заместительную терапию (АЗТ) препаратами тестостерона часто называют тестостеронозаместительной терапией (ТЗТ), что является синонимом, а вот термин «гормональная заместительная терапия» (ГЗТ) используется в случаях гинекологической практики, хотя, по сути, замещение любого гормона можно считать ГЗТ.

Безусловно, интратестикулярное нарушение продукции тестостерона или чувствительности к нему часто может сочетаться с нарушением сперматогенеза по типу олиго-/азооспермии. Однако существует множество клинических ситуаций с развитием дефицита тестостерона без нарушений сперматогенеза и наоборот — развитие различных вариантов патозооспермии без нарушений выработки тестостерона, что требует разного подхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное решение проблемы дефиниций в научно-медицинской литературе и обиходе, независимо от специализации врача, является необходимым шагом в повышении качества медицинского образования, уровня подготовки кадров и укрепления авторитета отечественной медицинской науки в мире.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А. — концепция работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ резуль-

татов; Григорян О.Р., Роживанов Р.В. — концепция и дизайн работы; Михеев Р.К., Чернова М.О., Роживанова Е.Р. — поиск и обзор литературы, написание и редактирование текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и соавт. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2023. — С. 534 [Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Raevskaya O.A. et al. Essays about endocrine gynecology (edited by V.Radzinsky), Moscow Status Praesens, 2023 – p.534]
2. Карахалис Л.Ю. Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии // *Медицинский Совет*. — 2022. — №5. — С. 112-116. [Karakhalis L.Y. Correction of menopausal disorders: new possibilities of menopausal hormone therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(5):112-116. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-112-116>
3. Grigoryan OR, Frolova TM, Mikheev RK, et al. The dual role of the menopausal hormonal therapy as the enhancer of pleiotropic telomere rejuvenation and the silencer of cellular aging (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):105-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12895>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26(2S). — С. 1-157. [Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
5. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):2873-2883. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.10.7559868>
6. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 496-507. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kamalov A.A., Mkrtyumyan A.M., Khalimov Yu.Sh., Vorokhobina N.V. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12817>
7. Клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1117\\_2?ysclid=lvog02w9o4540486463](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1117_2?ysclid=lvog02w9o4540486463) [Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health “Menopause and climacteric conditions about females” [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1117\\_2?ysclid=lvog02w9o4540486463](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1117_2?ysclid=lvog02w9o4540486463)]
8. Rivera R, Jacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1263-1269. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70120-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70120-1)
9. Ashfaq S, Can AS. Danazol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023;11
10. Herkert D, Meljen V, Muasher L, et al. Human Chorionic Gonadotropin-A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2022;77(9):539-546. doi: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001053>
11. Boeri L, Capogrosso P, Salonia A. Gonadotropin Treatment for the Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Curr Pharm Des*. 2021;27(24):2775-2783. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200523175806>
12. Gibreel A, Bhattacharya S. Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment. *Biologics*. 2010;4:5-17
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(6):78-80. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78-80.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
14. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Male hypogonadism [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; c2020 [cited 2020 Aug 4]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism>
15. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab*. 2020;35(3):526-540. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760>
16. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715-44. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00229>
17. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RJ, et al. Endocrine society of Australia position statement on male hypogonadism (Part 1): Assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust*. 2016;205:173-8. doi: <https://doi.org/10.5694/MJA16.00393>
18. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, et al. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med*. 2015;12(8):1660-1686. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12952>
19. Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, with Statements for UK Practice. *J Sex Med*. 2017;14(12):1504-1523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.10.067>
20. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
21. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
22. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
23. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067-1075. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>
24. Mazzola CR, Katz DJ, Loghmanieh N, Nelson CJ, Mulhall JP. Predicting Biochemical Response to Clomiphene Citrate in Men with Hypogonadism. *J Sex Med*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12592>

Рукопись получена: 11.06.2024. Одобрена к публикации: 11.06.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, postgraduate student];** адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)  
**Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: [endogin@mail.ru](mailto:endogin@mail.ru)  
**Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)  
**Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)  
**Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: [rrozhivanov@mail.ru](mailto:rrozhivanov@mail.ru)  
**Чернова Мария Олеговна, аспирант [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872; e-mail: [maryblack22@mail.ru](mailto:maryblack22@mail.ru)  
**Роживанова Екатерина Романовна, врач-ординатор [Ekaterina R. Rozhivanova, MD-student];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: [erozhivanova@mail.ru](mailto:erozhivanova@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Григорян О.Р., Роживанов Р.В., Михеев Р.К., Чернова М.О., Роживанова Е.Р. Некоторые проблемы терминологии в репродуктивной медицине // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 44-48. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12737>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Melnichenko GA, Grigoryan OR, Rozhivanov RV, Mikheev RK, Chernova MO, Rozhivanova ER. The most prominent terminological problems in reproductive medicine. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):44-48. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12737>

## ЦЕНТР «ЭНДОКРИНОПАТИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ»

© С.Ю. Воротникова<sup>1\*</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

В данном кратком сообщении представлена основная информация, касающаяся центра «Эндокринопатии и беременность», созданного на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для оказания помощи на этапе планирования и ведения беременности пациенткам с эндокринопатиями.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринопатия; беременность; планирование; медицина.*

## CENTRE FOR TREATMENT OF PREGNANT FEMALES WITH ENDOCRINOPATHIES

© Svetlana Yu. Vorotnikova<sup>1\*</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

This short message presents main information about Centre for Treatment of Pregnant Females with endocrinopathies. The aim of the present Centre is organization planning and dynamic control of pregnancy for females with endocrinopathies.

*KEYWORDS: endocrinopathy; pregnancy; planning; medicine.*

Планирование и ведение беременности при наличии эндокринной патологии имеет свои особенности и требует пристального внимания, в первую очередь со стороны эндокринологов и акушеров-гинекологов. Наиболее распространенные эндокринные заболевания у женщин репродуктивного возраста — сахарный диабет (СД) и патология щитовидной железы (ЩЖ), за которыми следует ожирение, дефицит витамина D, опухоли и объемные образования гипоталамо-гипофизарной оси, заболевания надпочечников и другие более редкие эндокринные нарушения.

Эндокринные заболевания могут неблагоприятно отразиться как на состоянии матери, так и на развитии плода, повышают риск осложнений беременности: увеличивается частота гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии и эклампсии, самопроизвольного аборта и преждевременных родов, изменений в свертывающей и фибринолитической системах крови. В результате эндокринных заболеваний нарушается гармоничное состояние системы «мать-плацента-плод». Возникающий на этом фоне дефицит или избыток питательных веществ и кислорода служит основой для формирования задержки внутриутробного развития плода, гипоксии плода, макросомии, эмбриофетопатии/фетопатии и врожденных пороков развития.

Сама по себе беременность приводит к физиологическим изменениям в работе эндокринной системы во многом из-за формирования нового гормонопродуцирующего органа во второй половине первого триместра — плаценты, обеспечивающего постоянное взаимодействие матери и плода. Однако при наличии

факторов риска наблюдаемые изменения могут выйти за рамки физиологических, что приводит к формированию эндокринных нарушений на фоне гестации. К примеру, ожирение и аномальная прибавка в весе во время беременности способствуют развитию гестационного сахарного диабета (ГСД) из-за усугубления инсулинорезистентности, а дисфункция ЩЖ в анамнезе увеличивает риск гипо-, гипертиреоза у беременных.

Учитывая высокую распространенность эндокринных нарушений во время беременности, выявление женщин с высоким риском развития эндокринных патологий, равно как и их выявление, ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для поддержания здоровой беременности.

Другой важный аспект — оптимизация планирования беременности при наличии патологии органов эндокринной системы, особенно в случае имеющихся проблем с фертильностью. В настоящее время эндокринное бесплодие — лидирующая причина женского бесплодия. Нейроэндокринная дисрегуляция и нарушения на уровне периферических эндокринных желез могут быть факторами, влияющими на наступление беременности в результате развития на их фоне недостаточности одной или обеих фаз менструального цикла, хронической ановуляции, интенсификации процессов атрезии фолликулов и других изменений в репродуктивной системе.

В случаях нарушения репродуктивной функции приоритетом должно стать комплексное обследование для выявления факторов риска и компенсации эндокринных нарушений, что позволит не только улучшить шансы

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



на успешное зачатие, но и обеспечит здоровое развитие беременности, снижая риски осложнений.

В ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России организован центр «Эндокринопатии и беременность», в котором работает мультипрофильная команда специалистов, занимающихся скринингом, диагностикой и лечением заболеваний эндокринной системы. Деятельность центра направлена на надлежащее ведение женщин с эндокринной патологией на всех этапах — от планирования и зачатия до родов и послеродового периода — и ставит своей главной целью обеспечение здоровья женщины и ее будущего ребенка. Команда врачей специализируется на заболеваниях щитовидной и паращитовидных желез, углубленно занимается вопросами диабетологии, ведением пациенток с патологией надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы и другими более редкими нарушениями, осуществляет подготовку женщин с различными эндокринными и ги-

некологическими заболеваниями к зачатию. Кроме того, для пациенток, наблюдающихся в центре, существует возможность госпитализации в «НМИЦ эндокринологии» для коррекции эндокринных нарушений, открыты интерактивные обучающие школы для беременных с ГСД, СД 1 и 2 типов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Воротникова С.Ю. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Андреева Е.Н. — разработка концепции, редактирование текста.

Рукопись получена: 11.06.2024. Одобрена к публикации: 11.06.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Воротникова Светлана Юрьевна**, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra\_svetix@list.ru

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Воротникова С.Ю., Андреева Е.Н. Центр «Эндокринопатии и беременность» // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 49-50. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12739>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Vorotnikova SY, Andreeva EN. Centre for Treatment of Pregnant Females with endocrinopathies. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):49-50. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12739>



