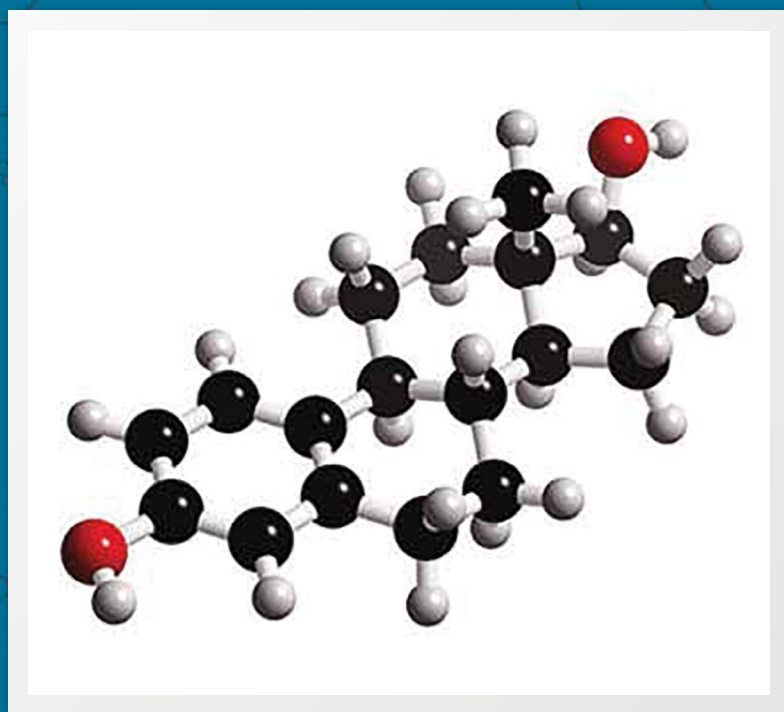


ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2075-6569 (Print)
ISSN 2310-421X (Online)

Том 3, №3 Октябрь 2024



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

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ И РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ МАММОЛОГОВ ПО ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА ТКАНЬ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ

Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Н.И. Рожкова, Е.И. Абашова,
Н.В. Аганезова, Е.Н. Андреева, И.И. Баранов,
В.Ф. Беженарь, Ю.Э. Доброхотова, Е.В. Енькова,
Л.Ю. Карахалис, Н.Ю. Каткова, Т.А. Обоскалова,
А.Э. Протасова, Т.М. Соколова, Л.С. Сотникова,
М.Б. Стенина, Н.И. Тапильская, М.Б. Хамошина,
С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ» И «ВРАЧ-ВРАЧ» НА БАЗЕ ГНЦ РФ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ

Е.В. Шереметьева, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 4

И.И. Бармина

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ОТДЕЛЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

И.И. Витязева, И.И. Бармина



Вестник репродуктивного здоровья

Том 3, №3

Октябрь

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 16.09.2024 г.
Подписано в печать 29.10.2024 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 3

October

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Н.И. Рожкова, Е.И. Абашова, Н.В. Аганезова, Е.Н. Андреева, И.И. Баранов, В.Ф. Беженарь, Ю.Э. Доброхотова, Е.В. Енькова, Л.Ю. Карахалис, Н.Ю. Каткова, Т.А. Обоскалова, А.Э. Протасова, Т.М. Соколова, Л.С. Сотникова, М.Б. Стенина, Н.И. Тапильская, М.Б. Хамошина, С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ И РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ МАММОЛОГОВ ПО ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА ТКАНЬ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ	4	Sukhikh G.T., Serov V.N., Rozhkova N.I., Abashova E.I., Aganezova N.V., Andreeva E.N., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Dobrokhotova Y.E., Yenkova E.V., Karakhalis L.Y., Katkova N.Y., Oboskalova T.A., Protasova A.E., Sokolova T.M., Sotnikova L.S., Stenina M.B., Tapilskaya N.I., Khamoshina M.B., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I. CONSENSUS STATEMENT OF THE RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND THE RUSSIAN ASSOCIATION OF MAMMOLOGISTS ON THE EFFECT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES ON BREAST TISSUE
Е.В. Шереметьева, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ» И «ВРАЧ-ВРАЧ» НА БАЗЕ ГНЦ РФ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ	10	Sheremetyeva E.V., Andreeva E.N., Melnichenko G.A. ERRORS IN THE DIAGNOSIS OF CLINICAL HYPERANDROGENISM IN CLINICAL PRACTICE USING THE EXAMPLE OF TELEMEDICINE CONSULTATIONS «DOCTOR-PATIENT» AND «DOCTOR-DOCTOR» AT THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE
НОВОСТИ		NEWS
И.И. Бармина НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 4	15	Barmina I.I. REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 4
И.И. Витязева, И.И. Бармина ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ОТДЕЛЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ	20	Vitiazeva I.I., Barmina I.I. THE HISTORY OF THE FORMATION OF THE DEPARTMENT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES OF THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTER OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ И РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ МАММОЛОГОВ ПО ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА ТКАНЬ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ



© Г.Т. Сухих¹, В.Н. Серов¹, Н.И. Рожкова², Е.И. Абашова³, Н.В. Аганезова⁴, Е.Н. Андреева^{5,6*}, И.И. Баранов¹, В.Ф. Беженарь⁷, Ю.Э. Доброхотова⁸, Е.В. Енькова⁹, Л.Ю. Карахалис¹⁰, Н.Ю. Каткова¹¹, Т.А. Обоскалова¹², А.Э. Протасова¹³, Т.М. Соколова¹⁴, Л.С. Сотникова¹⁵, М.Б. Стенина¹⁶, Н.И. Тапильская³, М.Б. Хамошина¹⁷, С.В. Юренева¹, М.И. Ярмолинская³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

¹⁰ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

¹²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹⁴ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

¹⁵ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

¹⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

¹⁷Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

18 апреля 2024 г. в Москве состоялось совещание экспертов по вопросу: «Влияние комбинированных оральных контрацептивов на ткань молочной железы». В связи с наличием многочисленных факторов риска, влияющих на развитие злокачественных опухолей, необходимо знать контролируемые факторы риска и возможности управления ими. В настоящее время широко обсуждается влияние приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на ткань молочной железы женщин. Расширение линейки эстрогенов, входящих в состав КОК, привело к активному обсуждению механизмов их воздействия на ткань молочной железы и поставило вопросы о наличии или отсутствии различий такого влияния. Особенно актуально понимать: могут ли какие-то из КОК являться факторами повышенного риска развития доброкачественных диспластических заболеваний молочной железы (ДДМЖ), рака молочной железы (РМЖ) или, напротив, снижать такие риски? Проанализировать известную в настоящее время информацию и выработать единую позицию по данному вопросу стало основной задачей совещания экспертов и данной резолюции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: контрацепция; маммология; молочная железа; онкология; влияние.

CONSENSUS STATEMENT OF THE RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND THE RUSSIAN ASSOCIATION OF MAMMOLOGISTS ON THE EFFECT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES ON BREAST TISSUE

© Gennadiy T. Sukhikh, Vladimir N. Serov, Nadezhda I. Rozhkova², Elena I. Abashova³, Nataliya V. Aganezova⁴, Elena N. Andreeva^{5,6*}, Igor I. Baranov¹, Vitaliy F. Bezhenar⁷, Yulia E. Dobrokhotova⁸, Elena V. Yenikova⁹, Lyudmila Yu. Karakhalis¹⁰, Nadezhda Yu. Katkova¹¹, Tatyana A. Oboskalova¹², Anna E. Protasova¹³, Tatyana M. Sokolova¹⁴, Larisa S. Sotnikova¹⁵, Marina B. Stenina¹⁶, Natalya I. Tapilskaya³, Marina B. Khamoshina¹⁷, Svetlana V. Yureneva¹, Mariya I. Yarmolinskaya³

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁵Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁶Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁷Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

¹⁰Kuban State Medical University of Public Health Care of Russia, Krasnodar, Russia

¹¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

¹²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

¹³Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

¹⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

¹⁵Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

¹⁶National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

¹⁷Medical Institute of RUDN University, Moscow, Russia

The All-Russian Expert Concilium about the influence of combined oral contraceptives on breast tissue took place in the 18th of April 2024 in Moscow. It is necessary to study how to manage controlled risk factors of malign breast tumours. The influence of combined oral contraceptives on female breast tissue is widely discussed due to enlargement of possible estrogen components list. It is also actual to study if the combines oral contraceptives may act as potential enhancer/silencer for benign mammary dysplasia and breast cancer risk. The present article demonstrates. Consensus statement of the Russian society of obstetricians and gynecologists and the Russian association of mammologists on the effect of combined oral contraceptives on breast tissue.

KEYWORDS: *contraception; mammology; breast; oncology; influence.*

ВВЕДЕНИЕ

Согласно многочисленным исследованиям, результаты которых нашли отражение в Клинических рекомендациях (КР) «Доброкачественная дисплазия молочной железы» (2020 г.) МЗ РФ, прием КОК не относится к факторам риска развития ДДМЖ и РМЖ [1, 2].

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ (ДДМЖ)

Здоровым женщинам, а также женщинам с ДДМЖ (BI-RADS категорий 1, 2 по данным лучевых методов диагностики)*, включая женщин с отягощенной наследственностью по РМЖ (наличие семейной истории РМЖ и/или мутации генов BRCA1 или BRCA2), КОК можно назначать без ограничений (категория приемлемости — 1) [1, 3].

*Комментарий: пациентки, отнесенные к категориям 0 и 3 по системе BI-RADS, направляются на консультацию врача-онколога для определения дальнейшей тактики

ведения. После исключения онкологического заболевания пациентки возвращаются к врачу акушеру-гинекологу для дальнейшего наблюдения и не имеют противопоказаний к назначению или продолжению приема гормональной контрацепции.

Эпидемиологические работы показали снижение риска развития ДДМЖ среди пользователей КОК по сравнению с теми, кто их не применял [4, 5]. Исследование, проведенное Королевским колледжем врачей общей практики, с участием 46 000 женщин доказало, что прием этинилэстрадиол-содержащих КОК (ЭЭ-КОК) приводит к снижению риска развития фиброаденом у молодых женщин [5, 6]. Многоцентровое когортное исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало снижение заболеваемости фиброзно-кистозной мастопатией на 34%, частоты выявления фиброаденом — на 65% и клинически обнаруживаемых уплотнений в молочной железе — на 42% при приеме КОК. Уменьшение рисков коррелировало с увеличением продолжительности использования КОК при постоянном использовании КОК риск был наименьшим.

Снижение риска сохранялось на протяжении года после прекращения приема ОК [5, 7]. Постоянное употребление и прием более 8 лет КОК были связаны с более низкой распространенностью гиперплазии эпителия протоков молочной железы [5].

Наблюдательное исследование реальной клинической практики с целью оценки состояния молочной железы на фоне приема орального контрацептива с эстрадиола валератом и диеногестом с участием 39 российских женщин 18–45 лет с различными проявлениями ДДМЖ показало, что через 6 месяцев приема препарата большинство женщин (61,5%) отмечали отсутствие мастодинии по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,01$). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) молочных желез отмечена положительная динамика: протоковая сеть стала менее выраженной, наблюдался регресс кист [8]. Отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих разные комбинации эстрогена/прогестерона, не позволяет выделить преимущества какого-либо препарата в отношении влияния на риск развития ДДМЖ.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

В связи с многообразием факторов риска, в т.ч. обусловленных мутациями генов *BRCA1* или *BRCA2*, и гетерогенностью РМЖ (различные молекулярные подтипы злокачественной опухоли) проследить четкую корреляцию с приемом КОК не представляется возможным, и эта связь до сих пор не доказана. Известно, что у женщин, когда-либо применявших КОК, чаще выявляли более ранние клинические стадии РМЖ без метастазов, в то же время у пациенток, никогда не применявших КОК, чаще диагностировали более «запущенные»/распространенные формы заболевания. Возможно, регулярное наблюдение врачами женщин на фоне приема КОК было причиной более ранней диагностики РМЖ и косвенно объясняет небольшое повышение частоты выявления РМЖ в этой группе [9]. Следует отметить, что абсолютное большинство исследований выполнено на КОК с этинилэстрадиолом в составе.

Исследование в Великобритании длительностью 44 года, включившее 46 022 женщины, показало, что повышенный риск развития РМЖ наблюдается у нынешних и недавних пользователей КОК. При этом доказано значимое снижение риска развития гинекологического и колоректального рака, а также гематологических злокачественных опухолей, что важно учитывать при оценке общего соотношения пользы/риска [10]. Метаанализ 2021 г., объединивший 42 исследования «случай-контроль», проведенных с 2009 по 2020 гг. и включивших 110 580 женщин, продемонстрировал совпадение результатов, описанных в предшествующих работах. Было получено небольшое статистически значимое увеличение риска развития РМЖ при приеме КОК (ОШ=1,15; 95% ДИ 1,01–1,31; $p=0,0358$). При этом у женщин, использующих КОК ≥ 5 лет, наблюдалось незначительное увеличение риска развития РМЖ (ОШ=1,05; ДИ 95% 0,88–1,25; $p=0,5787$), а у женщин, применяющих КОК ≤ 5 лет, данный риск был ниже популяционного (ОШ=0,92; ДИ 95% 0,77–1,01; $p=0,3674$) [11].

Важно информировать пациенток о том, что незапланированная беременность и ее прерывание являются одними из ведущих факторов риска, которые могут привести к развитию РМЖ [12]. По данным многочисленных исследований, результаты которых нашли отражение в КР «Рак молочной железы» (2021 г.) МЗ РФ, прием любого КОК, включая его длительное применение, не относится к факторам риска развития РМЖ [2]. Польза от применения надежной контрацепции для профилактики аборта значительно превышает риск. РМЖ в настоящий момент и в анамнезе (отсутствуют признаки рецидива в течение 5 лет наблюдения) в соответствии с Национальными критериями приемлемости методов контрацепции 2023 г. является противопоказанием для назначения любых КОК (категория приемлемости 4 и 3 соответственно) [3].

В последнее время в медицинском сообществе обсуждается информация о КОК с эстетролом, который, по мнению отдельных специалистов, мог бы стать методом профилактики РМЖ.

Однако согласно текущим научным данным:

- влияние КОК в виде комбинации эстетрола и дроспиренона на ткань молочной железы здоровых женщин, а также женщин с ДДМЖ в клинических исследованиях не изучалось, в том числе в рамках регистрационной программы;
- сравнительных исследований влияния на молочную железу КОК с различным составом эстрогенов, включая эстетрол, и различных прогестеронов не проводилось;
- механизм действия эстетрола в отношении ткани молочной железы до конца не ясен. Опубликованные исследования влияния эстетрола на ткань молочной железы немногочисленны и главным образом относятся к экспериментальным работам. В доступной литературе имеются работы, оценивавшие влияние эстетрола на ткань молочной железы на опухолевых моделях лабораторных животных и культурах клеток, а также два исследования 2-й фазы с участием небольшого числа больных РМЖ (12 и 30 женщин в пери- и постменопаузе соответственно), в которых изучался только эстетрол, а не комбинация с прогестероном, не в составе КОК и в дозах, не соответствующих содержанию в зарегистрированных оральных контрацептивах. В этих исследованиях оценивались различные суррогатные онкологические параметры, не позволяющие с какой-либо степенью убедительности судить о профилактических свойствах данного препарата [13–15]. Дальнейших исследований в этом направлении не проводится (ClinicalTrials.gov, 25.04.2024 г.);
- информация о положительном влиянии КОК с эстетролом на молочную железу не подтверждена текущими научными данными, не отражена в действующих КР. Информация, касающаяся риска развития РМЖ, в инструкции по применению КОК с эстетролом идентична другим КОК. Тезисы о позитивном влиянии на молочную железу в инструкции отсутствуют. Препарат рекомендовано применять исключительно с целью контрацепции у женщин после 18 лет [16].

Таким образом, отсутствуют доказательные экспериментальные и клинические данные, подтверждающие профилактический эффект и возможность снижения риска развития РМЖ при приеме какого-либо КОК.

ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДДМЖ И РМЖ

ДДМЖ является гормонозависимым заболеванием, обусловленным дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. У 97,8% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявлена патологическая перестройка ткани молочной железы [1, 12]. Согласно КР «Доброкачественная дисплазия молочной железы» (2020 г.) МЗ РФ, к факторам риска развития ДДМЖ относят: низкий индекс массы тела в детском и подростковом возрасте, быстрый темп роста в подростковом периоде, чрезмерное употребление в пищу животных жиров, мяса (более 3 порций в день в подростковом возрасте), алкоголя (в возрасте от 16 до 23 лет), кофеина, дефицит овощей, фруктов, орехов (арахиса), пищевых волокон (в подростковом возрасте), гиподинамию, комбинированную менопаузальную гормональную терапию более 8 лет, врожденные и приобретенные генетические изменения. Для снижения риска развития ДДМЖ рекомендовано: поддержание оптимального ИМТ, ограничение продуктов, содержащих метилксантины (кофе, чай, шоколад, какао, кола), животных жиров и мяса, отказ от курения и алкоголя, лечебная физкультура [1].

В отношении РМЖ выделяют немодифицируемые (неконтролируемые) и модифицируемые (контролируемые) факторы риска развития. К немодифицируемым относятся: возраст, раннее менархе, поздняя менопауза, генетическая предрасположенность, а именно отягощенный наследственный анамнез и мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*, атипичная пролиферация ткани молочной железы. К модифицируемым факторам риска развития РМЖ, на которые могут повлиять социум, медицина и сама женщина, относятся: аборты, отсутствие родов, поздняя первая беременность, курение, алкоголь, ожирение или избыточная масса тела, низкая физическая активность [2, 17, 18].

Более 50% наиболее распространенных злокачественных опухолей можно предупредить за счет профилактических мер [19, 20, 21].

Первичная профилактика особенно важна, так как направлена на предупреждение развития злокачественного новообразования и должна приводить к снижению заболеваемости. Это пропаганда здорового образа жизни и отказа от курения, профилактика гиподинамии и ожирения, чему приоритетное внимание уделяет Всемирная организация здравоохранения.

Вторичная профилактика — социальные скрининговые программы, направленные на раннее выявление злокачественных опухолей. Цель онкологического скрининга — выявление заболевания на доклинической стадии развития, когда пациента ничего не беспокоит и он не предъявляет жалоб.

Здесь работают основные методы с доказанной эффективностью скрининга: рентгеновская маммогра-

фия, УЗИ, ВПЧ-тестирование, жидкостная цитология, гастрокколоноскопия и др. Цель скрининга в онкологии — снижение смертности. Наиболее эффективны методы скрининга при охвате более 80% населения. В РФ Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» утвержден приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н. Приказ предусматривает организацию и проведение профилактических приемов женского населения с целью раннего выявления гинекологических и онкологических заболеваний, в том числе патологии молочной железы [12].

Глобальный и наиболее значимый риск развития РМЖ — 5–10% всех факторов риска — генетические альтерации (наследственный фактор или мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*). Это группа пациентов, которым в зарубежных странах рекомендована программа селективного скрининга: магнитно-резонансная томография (МРТ) молочной железы ежегодно с 25 лет, а с 30 лет — сочетание МРТ и маммографии в ежегодном режиме (метод УЗИ не обладает характеристиками скринингового метода и возможен только при недоступности выполнения МРТ). Рассматриваются варианты профилактических риск-редуцирующих операций [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время КОК нельзя отнести к мерам профилактики заболеваний молочной железы. Основная стратегия на данный момент — усиленная первичная (работа с модифицируемыми факторами риска) и вторичная (маммографический скрининг) профилактика РМЖ.

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. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Рожкова Н.И. — концепция работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Абашова Е.И., Аганезова Н.В., Андреева Е.Н., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Доброхотова Ю.Э., Енькова Е.В., Карахалис Л.Ю., Каткова Н.Ю., Обоскалова Т.А., Протасова А.Э., Соколова Т.М., Сотникова Л.С., Стенина М.Б., Тапильская Н.И., Хамошина М.Б., Юренева С.В., Ярмолинская М.И. — поиск и обзор литературы, концепция и дизайн работы, окончательные правки в тексте, 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.

Данная статья является репринтом. Ссылка на первоисточник: Согласительный документ Российского общества акушеров-гинекологов и Российской Ассоциации Маммологов по вопросу влияния комбинированных оральных контрацептивов на ткань молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2024; 6: 177-181. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.148>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Доброкачественная дисплазия молочной железы. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Benign breast dysplasia. 2020. (in Russian)]
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Breast cancer. 2021. (in Russian)]
3. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5 издание, 2015». — М.: 2023. [Sukhikh GT, Prilepskaya VN, ed. National medical acceptance criteria for contraceptive methods. Adapted from WHO Medical Acceptance Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition, 2015. Moscow; 2023. (in Russian)]
4. Burkman RT. Oral contraceptives: Current status. *Clin Obstet Gynecol*. 2001. doi: <https://doi.org/10.1097/00003081-200103000-00010>
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2013;11(1):41-7. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.4158>
6. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet*. 1977; 1(8012):624
7. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am. J. Epidemiol*. 1981;113(3):203-14. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113089>
8. Леонидова Т.Н., Микова В.Н. Гормональная контрацепция и маммологические риски *Доктор.Ру*. — 2016. — Т.3. — №120. — С. 15-7. [Leonidova TN, Mikova VN. Hormonal contraception and risks for breast disorders. *Doctor.Ru*. 2016; 3(120):15-7. (in Russian)]
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996; 347(9017): 1713-27. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90806-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90806-5)
10. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee J, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-580.e9. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.002>
11. Barańska A, Błaszczyk A, Kanadys W, Malm M, Drop K, Polz-Dacewicz M. Oral contraceptive use and breast cancer risk assessment: a systematic review and meta-analysis of case-control studies, 2009-2020. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5654. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/cancers13225654>
12. Адамян Л.В., Котова Е.Г., Родионов В.В., Протасова А.Э., Шешко Е.Л. Роль врача-гинеколога в выявлении патологии молочной железы и сочетанных гиперпролиферативных заболеваний // *Проблемы репродукции*. — 2023. — Т. 29. — №5. — С. 6-17. [Adamyant LV, Kotova EG, Rodionov VV, Protasova AE, Sheshko EL. The role of the gynecologist in the detection of breast pathology and coexisting hyperproliferative diseases. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(5):6-17. (in Russian)]. doi: <https://dx.doi.org/10.17116/repro2023290516>
13. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Pequeux C. Estetrol and mammary gland: friends or foes? *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10911-021-09497-0>
14. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, Zimmerman Y, Krijgh J, Jansen M, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2021;147(6):1833-42. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-020-03472-8>
15. Singer CF, Bennink HJ, Natter C, Steurer S, Rudas M, Moirfar F, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogenreceptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014; 35(11): 2447-51. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgu144>
16. Инструкция по медицинскому применению препарата «Эстеретта». [Instructions for medical use of Esteretta. (in Russian)]
17. Łukasiwicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/cancers13174287>
18. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of modifiable and nonmodifiable breast cancer risk factors in postmenopausal breast cancer. *Am. J. Epidemiol*. 2016;184(12):884-93. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kww145>
19. WHO. Preventing cancer. <https://www.who.int/activities/preventing-cancer> (last access May, 2024)
20. Stewart BW, Bray F, Forman D, Ohgaki H, Straif K, Ullrich A, et al. Cancer prevention as part of precision medicine: 'plenty to be done'. *Carcinogenesis*. 2016;37(1):2-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgv166>
21. Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В., Бурменская О.В., Дардык М.В., и др. Молочная железа и половые гормоны // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №12. — С. 58-66. [Smetnik AA, Rodionov VV, Kometova VV, Burmenskaya OV, Dardyk MV, et al. The breast and sex hormones. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12(2):58-66. (in Russian)]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.58-66>

Рукопись получена: 15.09.2024. Одобрена к публикации: 15.09.2024. Опубликовано online: 30.09.2024.

***Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6640-1235>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н. профессор, академик [Gennadiy T. Sukhikh, MD, Doctor of Sciences, Professor, Academician]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>; SPIN-код: 6331-2217; e-mail: gtsukhikh@mail.ru

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик [Vladimir N. Serov, MD, Doctor of Sciences, Professor, Academician]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>; AuthorID: 77295; e-mail: v_serov@oparina4.ru

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., профессор [Nadezhda I. Rozhkova, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4449-0633>; SPIN-код: 8478-1840; e-mail: vestnik-rentg@mail.ru

Абашова Елена Ивановна, к.м.н. [Elena I. Abashova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>; eLibrary SPIN: 2133-0310; e-mail: abashova@yandex.ru

Аганезова Наталия Владимировна, д.м.н. [Nataliya V. Aganezova, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>; SPIN-код: 2961-5377; e-mail: aganezova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор [Igor I. Baranov, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>; SPIN-код: 4224-0437; e-mail: i_baranov@oparina4.ru

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор [Vitaliy F. Bezhenar, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>; SPIN-код: 8626-7555; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор [Yulia E. Dobrokhotova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; SPIN-код: 2925-9948; pr.dobrokhotova@mail.ru

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор [Elena V. Yenkova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>; SPIN-код: 5672-9615; e-mail: enkova@bk.com

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор [Lyudmila Yu. Karakhalis, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>; SPIN-код: 9745-8697; e-mail: lomela@mail.ru

Каткова Надежда Юрьевна, д.м.н., профессор [Nadezhda Yu. Katkova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6188-9769>; SPIN-код: 7967-5759; e-mail: katkova_nu@inbox.ru

Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [Tatyana A. Oboskalova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>; SPIN-код: 9364-2321; e-mail: clinica@oboskalova.ru

Протасова Анна Эдуардовна, д.м.н., профессор [Anna E. Protasova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>; SPIN-код: 4097-0969; e-mail: protasova1966@yandex.ru

Соколова Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор [Tatyana M. Sokolova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3435-3536>; SPIN-код: 9416-1221; e-mail: tatyana3965@mail.ru

Сотникова Лариса Степановна, д.м.н., профессор [Larisa S. Sotnikova, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5237-2963>; SPIN-код: 5495-6697; e-mail: sotnikova.ls@ssmu.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н. [Marina B. Stenina, MD, Doctor of Sciences];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>; SPIN-код: 4722-1219; e-mail: mstenina@mail.ru

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н. [Natalya I. Tapilskaya, MD, Doctor of Sciences];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; SPIN-код: 3605-0413; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор [Marina B. Hamoshina, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1663-5265>; SPIN-код: 6790-4499; e-mail: khamoshina@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; SPIN-код: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н. [Mariya I. Yarmolinskaya, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сухих Г.Т., Серов В.Н., Рожкова Н.И., Абашова Е.И., Аганезова Н.В., Андреева Е.Н., Баранова И.И., Беженарь В.Ф., Доброхотова Ю.Э., Енькова Е.В., Карахалис Л.Ю., Каткова Н.Ю., Обоскалова Т.А., Протасова А.Э., Соколова Т.М., Сотникова Л.С., Стенина М.Б., Тапильская Н.И., Хамошина М.Б., Юренева С.В., Ярмолинская М.И. Согласительный документ Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации маммологов по вопросу влияния комбинированных оральных контрацептивов на ткань молочных желёз // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №3. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12743>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sukhikh GT, Serov VN, Rozhkova NI, Abashova EI, Aganezova NV, Andreeva EN, Baranova II, Bezhenar VF, Dobrokhotova YuE, Yenkova EV, Karakhalis LYu, Katkova NYu, Oboskalova TA, Protasova AE, Sokolova TM, Sotnikova LS, Stenina MB, Tapilskaya NI, Khamoshina MB, Yureneva SV, Yarmolinskaya MI. Consensus statement of the Russian society of obstetricians and gynecologists and the Russian association of mammologists on the effect of combined oral contraceptives on breast tissue. *Bulletin of Reproductive Health*. 2024;3(3):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12743>

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ» И «ВРАЧ-ВРАЧ» НА БАЗЕ ГНЦ РФ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ



© Е.В. Шереметьева^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Синдром гиперандрогении (ГА) представляет собой обширную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или качества (активности) мужских половых гормонов в женском организме. ГА — одна из наиболее часто встречающихся патологий эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста. Пациентки с ГА обращаются к различным специалистам: косметические дефекты — к косметологу, нарушения менструального цикла и бесплодие — к гинекологу, педиатрам (врожденная дисфункция коры надпочечников), терапевтам и эндокринологам — отдаленные последствия: дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена. Тестостерон (Т) занимает ключевое положение в системе «гипоталамус — гипофиз — половые железы». У женщин он синтезируется корой надпочечников, клетками яичников, а также образуется в периферических тканях. В распоряжении российских клинико-диагностических лабораторий имеются различные диагностические системы для определения всевозможных биохимических показателей и маркеров. Точность и правильность определения зависит от наличия адекватного и доступного метода, а также особенностей соматического статуса женщины, например, наличия ожирения. Появление и развитие современной технологии высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, обеспечивающей высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, позволяет использовать ВЭЖХ-МС/МС в качестве метода, рекомендованного клиническими рекомендациями для диагностики биохимической гиперандрогении, что позволяет исключать ложные диагнозы в рутинной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром гиперандрогении; половые стероиды; ожирение; тестостерон; жидкостная хромо-масс-спектрометрия.

ERRORS IN THE DIAGNOSIS OF CLINICAL HYPERANDROGENISM IN CLINICAL PRACTICE USING THE EXAMPLE OF TELEMEDICINE CONSULTATIONS «DOCTOR-PATIENT» AND «DOCTOR-DOCTOR» AT THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE

© Ekaterina V. Sheremetyeva^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Hyperandrogenism syndrome (HA) is a large group of endocrine diseases that occur due to various pathogenetic mechanisms, but are united by the principle of similar clinical symptoms due to excessive quantity and/or quality (activity) of male sex hormones in the female body. HA is one of the most common pathologies of the endocrine system in women of reproductive age. Patients with HA seek help from various specialists: cosmetic defects — to a cosmetologist, menstrual irregularities and infertility — to a gynecologist, pediatricians (congenital dysfunction of the adrenal cortex), therapists and endocrinologists — remote consequences: dyslipidemia, arterial hypertension and carbohydrate metabolism disorders. Testosterone (T) occupies a key position in the hypothalamus-pituitary-gonads system. In women, it is synthesized by the adrenal cortex, ovarian cells, and is also formed in peripheral tissues. Russian clinical diagnostic laboratories have various diagnostic systems for determining all sorts of biochemical parameters and markers. The accuracy and correctness of the determination depend on the availability of an adequate and accessible method, as well as the characteristics of the woman's somatic status, for example, the presence of obesity. The emergence and development of modern technology of high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection, which provides high productivity, almost 100% selectivity, the necessary sensitivity and reproducibility, allows using HPLC-MS/MS as a method recommended by clinical guidelines for diagnosing biochemical hyperandrogenism, which allows excluding false diagnoses in routine clinical practice.

KEYWORDS: hyperandrogenism; sex steroids; obesity; testosterone; liquid chromatography-mass spectrometry.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024

Received: 07.08.2024. Accepted: 09.08.2024.

Вестник репродуктивного здоровья 2024;3(3):10-14

doi: <https://doi.org/10.14341/brh12741>

Bulletin of Reproductive Health. 2024;3(3):10-14



За период с января 2019-го по апрель 2024 гг. специалистами НМИЦ эндокринологии было проведено 35 516 телемедицинских консультаций, из которых с диагнозом E28.1 «Избыток андрогенов» — 70, E28.2 «Синдром поликистоза яичников» — 167 (рис. 1). Источником информации о проведенных телемедицинских консультациях является информационная система «Телемедицинская система дистанционных консультаций федерального и регионального уровней», доступная по адресу tmk.minzdrav.gov.ru.

К классическим клиническим проявлениям ГА относятся нарушения менструального цикла и андрогенозависимая дерматопатия: акне, гирсутизм, алопеция, прибавка массы тела, перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, повышение АД и гликемия [1–3].

Наиболее широко распространены следующие гиперандрогенные состояния:

- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- андрогенозависимая дерматопатия (*acne vulgaris*, гирсутизм, алопеция, себорея);
- врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН);
- синдром HAIR-AN;
- вирилизирующие опухоли;
- другие более редкие варианты [1].

ГА может быть обусловлена: увеличением синтеза андрогенов в яичниках и/или надпочечниках — функционального или опухолевого генеза; нарушением баланса между различными фракциями андрогенов вследствие активизации или снижения связывания с белками и ростом уровня свободных (несвязанных) андрогенов в крови; изменениями ферментативной активности на различных этапах их превращений в организме, в частности повышением активности 5- α редуктазы — энзима, превращающего в коже тестостерон в более активный андроген, — дигидротестостерон; увеличением числа андрогеновых рецепторов или повышением их чувствительности к андрогенам на фоне нормальной их концентрации [1–3].

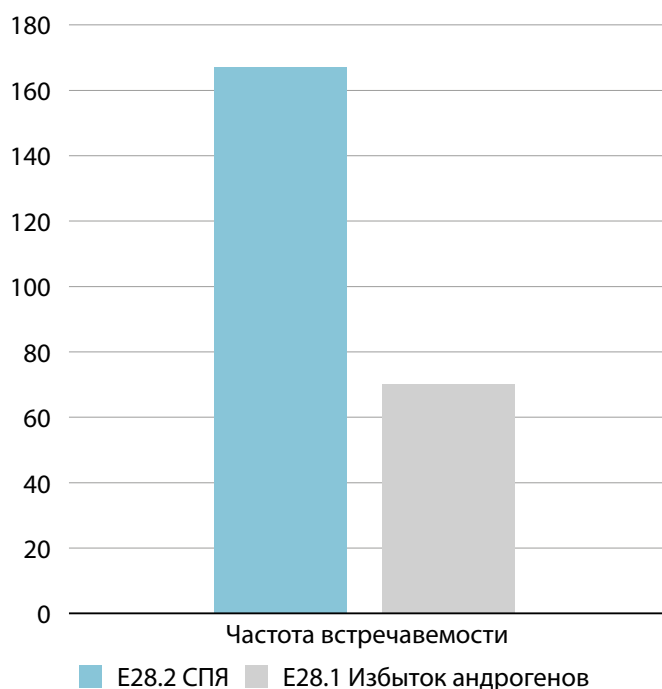


Рисунок 1. Доля пациентов с синдромом гиперандрогении за период с января 2019-го по апрель 2024 гг., проконсультированных в НМИЦ эндокринологии в рамках телемедицины.

Гирсутизм характеризуется избыточным ростом терминальных волос в андрогенозависимых зонах и встречается у 5–15% женщин. Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза, который характеризуется избыточным ростом волос, не ограничивающимся андрогенозависимыми зонами (ГА не является его причиной, хотя может усиливать). В то время как не у всех женщин с ГА выявляется гирсутизм, у 80–90% гирсутных пациенток диагностируются заболевания, входящие в синдром гиперандрогении, такие как СПЯ, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), синдром HAIR-AN (редкий подтип СПЯ, характеризующийся гиперандрогенизмом, инсулинорезистентностью и черным акантозом), андрогенопродуцирующие опухоли. Вместе с тем гирсутизм может развиваться и в отсутствие ГА. При диопатическом гирсутизме, как правило, регулярный овуляторный менструальный цикл и нормальные уровни андрогенов в крови. Постановка диагноза «Идиопатический гирсутизм» подразумевает исключение СПЯ, неклассической формы ВДКН, андрогенопродуцирующих опухолей яичников и надпочечников, а также акромегалии, синдрома Кушинга, гиперпролактинемии, нарушения функции щитовидной железы [5–7].

Акне — это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Акне является одним из самых распространенных дерматозов. Согласно Клиническим рекомендациям по угревой болезни, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет [1, 8–9]. Акне были названы болезнью цивилизации или метаболической болезнью волосяного фолликула. Нарушение метаболических процессов, в том числе с участием ИПФР-1, FoxO1 и mTORC1, способствующих образованию андрогенов на локальном уровне в области акне, так как для этого имеются необходимые предшественники и ферменты, позволило применить термин «метаболический синдром сально-волосяного фолликула» для этого тяжелого дерматологического заболевания [10]. Акне — болезнь цивилизации, ассоциированная также с малоподвижным образом жизни. В группе женщин с акне 51,3% ведут сидячий образ жизни и 55,6% редко занимаются спортом, что статистически значимо выше по сравнению с группой женщин без акне ($p < 0,05$) [11]. Диета с высокой гликемической нагрузкой может быть ассоциирована с проявлениями акне [11]. У большинства женщин с акне уровни андрогенов — в пределах референсных значений, т.е. большинству женщин с акне не показано рутинное эндокринологическое обследование. Наличие акне объясняется увеличением числа рецепторов к андрогенам, повышением их чувствительности, а также усилением активности 5- α -редуктазы. Почему-то в рутинной клинической практике клиницисты «забывают» об этих звеньях патогенеза угревой болезни и проводят диагностический поиск биохимической ГА, акцентируясь даже на метаболитах половых стероидов.

В развитии андрогенной алопеции (АГА) основная роль принадлежит 5 α -редуктазе — ферменту, который восстанавливает тестостерон до дигидротестостерона. Уровень андрогенов у женщин с андрогенной алопецией часто не превышает норму [11–12]. Согласно

клиническим рекомендациям («Андрогенная алопеция», 2021 г.) роль андрогенов в развитии АГА у женщин менее определена. У женщин с нормальным менструальным циклом, отсутствием других признаков гиперандрогении, при типичном медленно прогрессирующем течении АГА не рекомендуется проводить исследование уровня андрогенов в связи с низкой вероятностью выявления аномалий. Данное обследование не определяет тактику лечения и прогноз АГА [13]. Растет частота психосоматической алопеции — патологии, связанной с сильными эмоциональными нагрузками, а также стрессами, при несчастных случаях, после психического стресса. Нередко именно выпадение волос является первым физическим симптомом, отражающим неблагополучие нервной системы пациента. Как известно, наиболее резистентными к лечению являются пациенты, находящиеся в состоянии депрессии. Причем астенодепрессивный синдром нередко является как пусковым фактором, так и фактором, отягощающим течение алопеции, в том числе андрогенетической [1, 14]. Также не стоит забывать о других факторах, негативно влияющих на выпадение волос, например гипотиреозе, железо-дефицитной анемии и др. [13].

Ожирение является одним из факторов риска развития бесплодия, вызывает хроническую ановуляцию, которая клинически выражается в нарушении менструального цикла, дисменорее, удлинении менструальных циклов, олигоаменорее, ГА [15]. В висцеральной и подкожной жировой ткани содержится большое количество ферментов стероидогенеза, а на поверхности адипоцитов находятся рецепторы к стероидным гормонам, благодаря чему происходит метаболизм стероидных гормонов, а также меняется их активность и количество в зависимости от типа жировой ткани. В подкожной жировой ткани отмечается высокая активность ароматазы, которая участвует в образовании тестостерона в эстрадиол, а в висцеральной жировой ткани выше активность фермента 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы (17βГСД). 17-βГСД ответственна за образование андростендиона в тестостерон и эстрона в эстрадиол [1–3, 15]. Поэтому в клинической практике мы часто наблюдаем вторичный генез ГА в результате избыточной массы тела/ожирения; и чем выше ИМТ, тем выражение клиническая и биохимическая ГА. Принципиально в таких ситуациях при верификации биохимической гиперандрогении применять высокоточные и чувствительные методы определения половых стероидов без влияния на результаты висцеральной жировой клетчатки.

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям по СПКЯ (2021 и 2023 гг. соответственно) для оценки наличия биохимической гиперандрогении (исследование уровня общего и свободного тестостерона в крови) у пациенток с подозрением на синдром гиперандрогении рекомендуется жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS), газовая хроматография с масс-спектрометрией (gas chromatography-tandem mass spectrometry, GC-MS), а также радиоиммунологическое исследование (РИА) с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией, а вот наиболее часто используемые в рутинной клинической лабораторной диагностике иммуноферментный и радиометрический анализы

в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью не рекомендованы [2–3]. Учитывая моментальные колебания концентрации гормонов в крови, связанные с сиюминутным эмоциональным состоянием больного, циркадными ритмами или другими возможными физиологическими процессами в организме, приводящими к ложным выводам; недостаточная информативность метода, связанная с возможностью определения лишь некоторых гормонов из широкого спектра требуемых; значительные вариации нормативных показателей в зависимости от применяемой разновидности иммунологического метода, существенно снижающие достоверность и надежность, интерпретация результатов анализов при определении гормонов в крови методом ИФА затруднительна. Хроматографические методы анализа лишены этих недостатков. Методы хроматографии позволяют получить стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами для заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов. По мнению ряда авторов, оценка стероидных гормонов методом тандемной хромато-масс-спектрометрии является надежным методом диагностики НВДКН, позволяющим существенно снизить число ложноположительных результатов [16–22].

Исходя из анализа медицинской документации пациентов, которые были проконсультированы в рамках телемедицинского наблюдения, необходимо подчеркнуть важность правильного выбора метода и грамотной интерпретации результатов определения концентрации тестостерона при первичной диагностике, однако еще более важным является использование одного и того же метода при лечении и долгосрочном наблюдении пациента. Окончательный диагноз определяется совокупностью клинических симптомов болезни и биохимических параметров пациента, опытом и знаниями лечащего врача.

Наиболее широко используемым методом измерения уровня общего тестостерона в сыворотке или плазме крови является иммуноферментный анализ (ИФА). Однако в настоящее время ИФА рекомендуется в основном для исследования уровня тестостерона у мужчин, так как для лиц, имеющих более низкие концентрации этого гормона, чувствительность и специфичность данного метода недостаточны. Известно, что только 1–3% тестостерона не связывается с белками плазмы, а наличие других стероидов схожей структуры может приводить к погрешностям в анализе. Методики, включающие экстракцию и хроматографию, обеспечивают несколько преимуществ, в частности удаление белков и разделение перекрестно реагирующих стероидов. Доказано, что исследования тестостерона — как с помощью РИА с экстракцией и хроматографией, так и с использованием жидкостной тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС), — одинаково эффективны для диагностики синдрома гиперандрогении, однако метод ЖХ-МС/МС предпочтительнее, учитывая относительную простоту его автоматизации. В последнее десятилетие он рассматривается в качестве «золотого стандарта» для определения тестостерона у женщин в клинической практике и научных исследованиях [16–22].

Опыт работы НМИЦ эндокринологии позволяет рекомендовать к использованию в клинических лабораториях диагностические тест-системы для исследования

уровня общего тестостерона в сыворотке крови высокоэффективной жидкостной хроматографией — tandem-ной масс-спектрометрией, которая используется в настоящее время для применения в рутинной диагностике гиперандрогенных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперандрогения — синдром, обусловленный нарушением секреции и метаболизма андрогенов. Кроме высокой распространенности в популяции, ГА ассоциирована с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушением репродуктивной функции. Хотя синдром ГА включает в себя заболевания с разной этиологией, его клинические проявления в большинстве случаев одинаковы: акне, гирсутизм, нарушение менструального цикла, андрогенозависимая алопеция. Проблема диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся ГА, в настоящее время является одной из наиболее актуальных в гинекологической эндокринологии. Полученные данные изменения метаболизма андрогенов, прогестина и глюкокортикоидов методом газовой хромато-масс-спектрометрии позволили выявить дифференциально-диагностические признаки различных форм синдрома гиперандрогении в репродуктивном возрасте. Метод газовой хромато-масс-спектрометрии для определения метаболизма стероидов является необходимым при пограничных результатах

классических тестов и функциональных проб, не позволяющих поставить диагноз. Характерные стероидные профили при разных формах синдрома гиперандрогении позволяют получить данные об источнике гиперандрогении и активности ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов.

Хотелось бы подчеркнуть, что телемедицинские консультации запрашиваются врачами медицинских учреждений в интересах пациентов. Это могут быть первичные, повторные консультации и консилиумы, что помогает в определении тактики лечения, уточнить диагноз, в том числе пересмотреть алгоритм ведения пациента, способствуя повышению квалификации региональных специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 1112 с.: ил. — 1112 с. [Endocrinology: national guide / ed. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. — 2nd ed., revised. and additional - Moscow: GEOTAR-Media, 2021. — 1112 p.: ill. — 1112 p.]
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 112-127. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., et al. Clinical guidelines «Polycystic ovary syndrome» // *Problems of endocrinology*. — 2022. — V. 68. — No. 2. — P. 112-127]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12874>
3. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-2469. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>
4. Heidebaugh JJ. Endocrinology Update: Hirsutism. *FP Essent*. 2016;451:17-24
5. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — Т. 4. — №1. — С. 87-90 [Grodnitskaya E.E., Kurtser M.A. Hirsutism: pathogenesis, clinical features, diagnostics, treatment // *Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — V. 4. — No. 1. — P. 87-90].
6. Guyatt G, Weaver B, Cronin L, et al. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1279-1287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.10.018>
7. Lobo R. What should be diagnostic approach for hirsute patients? Presented at the 8th Annual Meeting of Androgen Excess & PCOS Society. Munich. 2010:13.
8. Клинические рекомендации «Угри вульгарные». — Москва, 2020
9. Romańska-Gocka K, Woźniak M, Kaczmarska-Skamira E, et al. The possible role of diet in the pathogenesis of adult female acne. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(6):416-420. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2016.63880>
10. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):29-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.006>
11. Wang YY, Li SW, Luo S, et al. How to Evaluate Acne in Reproductive-Age Women: An Epidemiological Study in Chinese Communities. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6126808. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6126808>
12. Юцковская Я.А., Малова Т.А., Ерёмченко И.Е. Андрогензависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2010. — Т. 8. №5. — С. 84-89 [Yutskovskaya Ya.A., Malova T.A., Eremenko I.E. Androgen-dependent skin syndromes in women: the role of antiandrogen therapy at the present stage // *Clinical dermatology and venereology*. — 2010. — V. 8. No. 5. — P. 84-89].
13. Клинические рекомендации «Андрогенная алопеция». 2021
14. Романова Ю.Ю. Психические расстройства при алопециях (обзор литературы) / Ю.Ю. Романова, Д.В. Романов, А.Н. Львов // *Психические расстройства в общей медицине*. — 2017. — №1-2. — С. 31-42 [Romanova Yu.Yu. Mental disorders in alopecia (literature review) / Yu.Yu. Romanova, D.V. Romanov, A.N. Lvov // *Mental disorders in general medicine*. — 2017. — No. 1-2. — P. 31-42].
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>

16. Главнова О.Б., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., и др. Метабомика стероидных гормонов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников с нормальной массой тела // *Медицинский вестник Юга России*. — 2022. — Т. 13. — №3. — С. 107-117. [Glavnova O.B., Vorokhobina N.V., Velikanova L.I., et al. Metabolomics of steroid hormones according to gas chromatography-mass spectrometry data in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome with normal body weight // *Medical Bulletin of the South of Russia*. — 2022. — Vol. 13. — No. 3. — P. 107-117]. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117>
17. Малышева Н.М., Колесникова Г.С., Иоутси В.А., и др. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. №10. — С. 592-599. [Malysheva N.M., Kolesnikova G.S., Ioutsi V.A., et al. Comparative analysis of the results of testosterone determination in blood serum on Architect and Vitros analyzers and by high-performance liquid chromatography — tandem mass spectrometry // *Clinical laboratory diagnostics*. — 2017. — Vol. 62. No. 10. — P. 592-599]. doi: <https://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>
18. Сутурина Л.В., Бельских А.В., Шолохов Л.Ф., и др. Опыт разработки и валидации метода определения тестостерона в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с использованием высокоэффективной жидкостной обращенно-фазовой хроматографии с тандемной масс-селективной детекцией аналита // *Acta biomedica scientifica*. — 2022. — Т. 7. — №6. — С. 92-101. [Suturina L.V., Belskikh A.V., Sholokhov L.F., et al. Experience in the development and validation of a method for determining testosterone in the blood serum of women of reproductive age using high-performance liquid reversed-phase chromatography with tandem mass-selective detection of the analyte // *Acta biomedica scientifica*. — 2022. — Vol. 7. — No. 6. — P. 92-101]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.9>
19. Mukund Deshpande M, Sanjay Kasture V, Mohan M, et al. Bioanalytical Method Development and Validation: A Review. In: *Recent Advances in Analytical Chemistry*. IntechOpen; 2019. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.81620>
20. Fiandalo MV, Wilton JH, Mantione KM, et al. Serum-free complete medium, an alternative medium to mimic androgen deprivation in human prostate cancer cell line models. *Prostate*. 2018;78(3):213-221. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23459>
21. Alvi SN, Hammami MM. An improved method for measurement of testosterone in human plasma and saliva by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Adv Pharm Technol Res*. 2020;11(2):64-68. doi: https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_162_19
22. van Nuland M, Venekamp N, Wouters WME, et al. LC-MS/MS assay for the quantification of testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, cortisol and prednisone in plasma from castrated prostate cancer patients treated with abiraterone acetate or enzalutamide. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;170:161-168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.03.043>

Рукопись получена: 07.08.2024. Одобрена к публикации: 09.08.2024. Опубликовано online: 30.09.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.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

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А. Ошибки диагностики клинической гиперандрогении в клинической практике на примере телемедицинского консультирования «врач-пациент» и «врач-врач» на базе ГНЦ РФ НМИЦ эндокринологии Минздрава России // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №3. — С. 10-14. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12741>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheremetyeva EV, Andreeva EN, Melnichenko GA. Errors in the diagnosis of clinical hyperandrogenism in clinical practice using the example of telemedicine consultations «doctor-patient» and «doctor-doctor» at the Endocrinology Research Centre. *Bulletin of Reproductive Health*. 2024;3(3):10-14. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12741>

**НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ,
ВЫПУСК 4**

© 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 актуальные исследования и данные обзоров и метаанализов по изучению и инновационным методикам лечения заболеваний репродуктивной системы, изложенные в ведущих международных периодических изданиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преимплантационное генетическое исследование; аденомиоз; старение яичников; болезни импринтинга.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 4

© Irina I. Barmina

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

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

KEYWORDS: *preimplantation genetic examination; adenomyosis; ovarian aging; imprinting diseases.*

**РАЗДЕЛ 1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Целый ряд работ с привлечением методики преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) на большом срезе эмбрионов были опубликованы в 2024 г. При этом в части из этих работ ПГТ-А привлекалось для уточнения эффективности использования других методик в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а часть работ исследовала непосредственную целесообразность проведения ПГТ-А эмбрионов в различных протоколах ЭКО.

Целью исследования J. Tozour et al. было оценить, дает ли оплодотворение методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) преимущество по сравнению с классической инсеминацией в программах ЭКО при бесплодии (мужской фактор бесплодия не включен) в отношении результатов преимплантационного генетического тестирования и исхода беременности [1].

Первичными конечными точками при проведении статистического анализа были процент эмбрионов, пригодных для переноса, и частота живорождения. Вторичные исходы включали анализ в подгруппах эмбрионов, пригодных для переноса по циклам, от пациентов ≥ 35 лет и < 35 лет, ≤ 6 извлеченных ооцитов > 6 извлеченных ооцитов, а также при бесплодии неясного генеза.

Были проанализированы результаты преимплантационного генетического тестирования 30 446 эмбрионов. В итоге не было выявлено существенных различий в циклах ЭКО и ЭКО-ИКСИ по числу эмбрионов, рекомендованных для переноса (41,6% (40,6%, 42,6%) против

42,5% (42,0%, 42,9%) соответственно) и частоте живорождения — (50,1% (37,8, 62,4%) против 50,8% (38,5%, 62,9%) соответственно).

В работе Min Hu et al. изучались различия в исходах беременности у пациентов, прошедших программы ЭКО с ПГТ-А и без него в отдельных группах, классифицированных по количеству ооцитов и бластоцист [2]. Основными критериями оценки были кумулятивная частота живорождения и частота потери беременности. В предшествующем исследовании этой же команды ученых, без разделения пациенток на подгруппы, не было выявлено достоверных различий по частоте живорождения при проведении ПГТ-А эмбрионов, и при классическом ЭКО без генетического тестирования эмбрионов. В настоящее исследование включили результаты проведения программ ЭКО у 1212 женщин.

Все участники были разделены на 4 группы на основе квартилей количества полученных ооцитов и бластоцист. Статистическая разница была выявлена только в группе пациенток с количеством полученных ооцитов менее 15. Для них при проведении ПГТ-А наблюдался меньший кумулятивный показатель потерь беременности (5,9% против 13,7%; относительный риск = 0,430; 95% доверительный интервал, 0,243–0,763) при такой же частоте живорождения, как и у пациенток с классическим ЭКО.

Еще одно исследование, включающее проведение ПГТ-А, было выполнено M. Cozzolino et al. Специалистами по репродуктивной медицине были проанализированы результаты проведения программ ЭКО и перинатальные исходы при использовании донорских яйцеклеток и собственных ооцитов пациенток позднего репродуктивного возраста после переноса одиночных криоконсервированных зуплоидных эмбрионов [3].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Были включены пациентки в возрасте 39–46 лет, перенесшие ЭКО с ИКСИ и ПГТ-А с использованием донорских ($n=278$) или аутологичных ($n=278$) ооцитов в период с октября 2017 по октябрь 2021 гг.

Пациенты, использующие донорские или аутологичные ооциты, имели одинаковую вероятность имплантации (57,91% [51,87–63,78] против 57,19% [51,15–63,09]) и частоту живорождения (41,01% [95% ДИ, 35,17–47,04] против 42,45% [95% ДИ, 36,56–48,49]). Кроме того, не было существенных различий в частоте внематочной беременности (0,72% [0,09–2,57] против 0,36% [0,01–1,99]), частоте выкидышей (16,19% [12,06–21,05] против 14,39% [95% ДИ, 10,48–19,08]), гестационном возрасте (38,50 [38,08–38,92] против 39,16 [38,25–40,07] недель) или массе тела при рождении младенцев (2982,25 [2606,69–3357,81] против 3128,24 [2962,30–3294,17] кг). Однофакторный анализ не выявил связи между возрастом матери и коэффициентом живорождения (относительный риск, 1,03 [95% ДИ, 0,84–1,25]).

Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что возрастное снижение репродуктивной функции и/или плохие результаты ЭКО, наблюдаемые у женщин позднего репродуктивного возраста, проходящих ЭКО, в значительной степени обусловлены анеупloidией эмбрионов.

РАЗДЕЛ 2. ВЛИЯНИЕ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНЕЙ ИМПРИНТИНГА У ДЕТЕЙ

Исследователи из Швеции поставили целью определить, влияет ли использование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на появление болезней импринтинга у детей, а также оценить эффект родительских факторов бесплодия на данные риски [4]. Работа представляет собой популяционное исследование с общенациональным охватом на основании данных регистров. В исследование были включены все живорожденные дети, появившиеся на свет в исходе одноплодных беременностей с 1997 до 2017 гг. в Швеции. Исследование было одобрено Региональным комитетом по этике в Стокгольме (DNR 2018 386–32) и не нуждалось в получении информированных добровольных согласий от пациентов, так как это требование не распространяется на исследования, основанные на регистрах Швеции. Всего были включены данные о 2 084 127 детях, из которых 63 954 (3,1%) были зачаты с помощью ЭКО. В связи с тем, что за последние несколько десятилетий внедрение вспомогательных репродуктивных технологий резко возросло, почти половина всех родов после ЭКО пришлась на последний квартал исследуемого периода. Медиана наблюдения за детьми составила 10 лет.

Среди оцениваемых болезней нарушения импринтинга были синдром Беквита-Видемана, синдром Прадера-Вилли, синдром Сильвера-Рассела, а также центральное преждевременное половое созревание.

В общей сложности у 1044 детей были диагностированы интересующие исследователей расстройства, и 52 из них были зачаты с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Было выявлено, что общий риск диагностирования любого из исследуемых нарушений импринтинга был повышен у детей, зачатых с помо-

щью ВРТ, по сравнению со всеми остальными детьми (ОР 1,84; 95% ДИ 1,38–2,45).

Такие параметры, как возраст матери и отца на момент родов, уровень образования до родов, страна происхождения, индекс массы тела матери (ИМТ), статус курения на ранних сроках беременности, паритет, а также история потери беременности, оценивались как возможные искажающие факторы при выполнении статистического анализа.

После корректировки на фоновые факторы родителей связь была частично ослаблена (wHR, 1,50; 95% ДИ, 0,97–2,32), но осталась во взвешенном сравнении, ограниченном детьми пар с известным бесплодием (wHR, 1,52; 95% CI, 1,05–2,21). В исследовании также отмечалось, что повышенный риск импринтинговых заболеваний наблюдался только у детей, зачатых с помощью ЭКО, по сравнению с детьми из пар с бесплодием, не проходившими данное лечение, что свидетельствует о роли процедур ВРТ независимо от факторов родительского бесплодия.

Дальнейший анализ подгрупп показал, что совместное использование методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида для оплодотворения и криоконсервации эмбрионов с проведением программы ЭКО-КРИО ассоциировались с более высоким риском как синдрома Прадера-Вилли/синдрома Сильвера-Рассела PWS/SRS (wHR, 4,60; 95% ДИ, 1,72–12,28), так и синдрома Беквита-Видемана (wHR, 6,69; 95% CI, 2,09–21,45). Число центральных случаев преждевременного полового созревания у детей, зачатых с помощью ЭКО, было слишком малым ($N=3$), чтобы сделать какие-либо выводы. Авторы указывают, что ряд недавних исследований с использованием мультимедийных технологий выявил больше эпигенетических аномалий в импринтированных генах клеток пуповинной крови новорожденных, зачатых с помощью более инвазивных методов, включая терапию ИКСИ и ЭКО-КРИО. А в нескольких исследованиях на животных моделях было обнаружено, что витрификация эмбрионов и условия культивирования изменяют экспрессию эпигенетических меток. За этим может стоять токсичность криопротекторов, таких как диметилсульфоксид и этиленгликоль, которые способны вызывать метилирование и структурные изменения в хроматине.

Однако требуется дальнейший анализ влияния типа замораживания-размораживания (например, медленное замораживание) на эпигенетику.

Таким образом, данное исследование показало, что дети, зачатые с применением методики ИКСИ в сочетании с использованием криоконсервированных эмбрионов, подвергаются небольшому повышенному риску развития синдрома Беквита-Видемана, синдрома Прадера-Вилли и синдрома Сильвера-Рассела, вне зависимости от родительских фоновых факторов.

РАЗДЕЛ 3. АДЕНОМИОЗ: ЭНДОКРИННАЯ ДИСФУНКЦИЯ МАТКИ?

Следующая предлагаемая вашему вниманию работа может быть интересна как гинекологам, так и эндокринологам. Авторы из Италии, Сильвия Ваннусини и Феличе Петралья являются признанными международными экспертами в области гинекологии и репродуктивного здоровья, в том числе по проблеме эндометриоза [5].

Аденомиоз — это заболевание матки, характеризующееся дисменореей, аномальными маточными кровотечениями (АМК) и бесплодием. Это типичное состояние женщин репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом. Ранее считалось, что аденомиоз поражает исключительно повторнородящих женщин в возрасте от 40 до 50 лет, при этом диагноз чаще подтверждался гистологически после гистерэктомии по поводу АМК. Развитие методов визуализации (трансвагинального УЗИ, магнитно-резонансной томографии) изменили критерии постановки диагноза аденомиоза, позволив неинвазивно идентифицировать это состояние у молодых женщин. Аденомиоз остается распространенным, но недостаточно изученным заболеванием, как и эндометриоз в целом. Увеличение частоты аденомиоза при сочетании с другими патологиями матки (в том числе миомы) у женщин с бесплодием, невынашиванием беременности или ее неблагоприятными исходами подтверждают связь с эндокринными факторами.

Аденомиоз развивается в результате нарушения зоны соединения эндометрия и миометрия с инвазией в миометрий желез и стромы эндометрия, в результате чего образуются эктопические эндометриальные островки, вызывающие гипертрофию в прилегающих гладкомышечных клетках миометрия. Спусковой крючок этого явления до сих пор неизвестен. По одной из теорий, зона соединения может нарушаться во время менструации и связанных с ней сокращениями миометрия. Беременность является еще одним типичным примером инвазии за счет развития трофобласта и нарушения им зоны соединения, что подтверждается более высокой частотой аденомиоза среди рожавших женщин или среди тех, у кого в анамнезе были прерывания беременности. Травматизация и заживление эндометрия во время выполнения инвазивных процедур на матке также связаны с увеличением частоты аденомиоза через механизм повреждения и репарации тканей.

По гормональной теории, патогенез аденомиоза характеризуется прежде всего дисбалансом эстрогенов и прогестерона и воспалением, которые, в свою очередь, способствуют эктопической миграции клеток эндометрия в миометрий за счет нарушения границы между эндометрием и миометрием. Ранее уже было выявлено повышение уровня местных эстрогенов и снижение активности рецепторов прогестерона в пределах очагов поражения. Таким образом, местная, а не системная гиперэстрогения способствует развитию заболевания за счет 3 механизмов: 1 — повышение синтеза эстрогенов (в том числе за счет активности ароматазы); 2 — снижение метаболизма эстрогенов; 3 — повышенная активность рецепторов эстрогена (ЭР).

Кроме того, некоторые изменения в генах рецептора эстрогенов и рецептора прогестерона могут приводить к изменению баланса, при этом гиперэстрогенное состояние усиливается отсутствием противодействующей активности прогестерона.

Состояние локальной гиперэстрогении и резистентность к прогестерону способствуют эктопической пролиферации клеток эндометрия и усилению воспаления, способствуя инфильтрации зоны соединения и росту очагов аденомиоза.

Нарушение регуляции рецепторов эстрогенов и прогестерона при аденомиозе также, вероятно, приводит к изменению активности иммунных клеток, что способствует развитию и прогрессированию заболевания. Фактически количество макрофагов, естественных киллеров и Т-клеток увеличивается при аденомиозе в попытке восстановить повреждение, что приводит к хроническому воспалению и увеличению выработки эстрогенов.

Кроме того, эстрогены способствуют индуцированию сдвига эпителиальных маркеров в мезенхимальные при эпителиально-мезенхимальном переходе, тем самым способствуя фиброгенезу и пролиферации гладких мышц миометрия, обычно наблюдаемой при аденомиозе. Эстрогенный путь участвует и в стимулировании неоангиогенеза, опосредованного фактором роста эндотелия сосудов. Экспериментальные и клинические доказательства роли эстрогенов в развитии и прогрессировании аденомиоза также свидетельствуют, что тамоксифен, который действует как агонист эстрадиола в матке, способствует развитию аденомиоза или персистенции даже в постменопаузе или на животных моделях.

Также была предложена возможная роль окситоцина, поскольку повышенная экспрессия окситоциновых рецепторов усиливает сократительную способность матки и гиперперистальтику/дисперистальтику, тем самым способствуя микротравме зоны перехода и развитию аденомиоза. На физиологию сокращений матки также влияет уровень пролактина; и его повышенная экспрессия в гладких клетках миометрия может способствовать инициации и прогрессированию заболевания. В связи с вышесказанным, локальное воздействие на уровень пролактина или окситоцина может быть перспективным для лечения этого заболевания матки в будущем.

Основным клиническим доказательством того, что аденомиоз является эндокринным заболеванием, является эффективность гормональных препаратов, действующих на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось для купирования симптомов, включая боли, АМК и проблемы, связанные с фертильностью. Обоснование применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) основано на подавлении выработки гормонов половых стероидов, с прямым антипролиферативным действием в миометрии через рецепторы а-ГнРГ, экспрессируемые в очагах аденомиоза. Аналогичный эффект наблюдается при приеме пероральных форм антагонистов ГнРГ, но их применение с целью терапии при аденомиозе все еще изучается. Применение прогестинов (диеногест, норэтиндрон ацетат, левоноргестрел-рилизинг внутриматочные системы) индуцируют легкое угнетение функции яичников с незначительными гипоэстрогенными эффектами, оказывая антипролиферативное действие на эндометрий. Прогестины действуют как противовоспалительные средства, вмешиваясь также в нейро- и ангиогенез и пути передачи боли. Также, несмотря на их ограниченное применение, существует обоснование назначения ингибиторов ароматазы в качестве потенциальных препаратов для лечения аденомиоза, в связи с тем, что они препятствуют местной выработке эстрогенов.

В заключение следует отметить, что аденомиоз — это заболевание матки, обычно диагностируемое у женщин активного репродуктивного возраста. Оно связано с дисфункцией эстрогенов и прогестерона, влияющей

на иммунную функцию и воспаление, а также с влиянием окситоцина и пролактина на сократительную способность матки. Гормональная составляющая в развитии аденомиоза обосновывает целесообразность включения в терапию препаратов, подавляющих негативный эффект половых стероидов, и открывает возможности для использования дополнительных методов лечения, основанных на новых данных о патогенезе заболевания.

РАЗДЕЛ 4. ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЯИЧНИКОВ

Авторы работы поставили целью обновить понимание механизмов, определяющих процесс старения яичников, уделяя также внимание преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [6]. Яичники — это орган, который обладает особенной двойной функцией в женском организме: эндокринной — за счет секреции стероидных гормонов и репродуктивной — как источников ооцитов. Особенностью яичников в сравнении с другими эндокринными органами является то, что фолликулы, вырабатывающие большую часть гормонов яичников, закладываются до середины внутриутробного развития плода, а далее только расходуются. Если стромальные андрогенпродуцирующие клетки медленно теряют свою активность, сохраняя ее до позднего возраста женщины, то фолликулярный аппарат, напротив, подлежит постепенному истощению до полной его потери ближе к 50 годам, когда у большинства женщин наступает естественная менопауза. Причиной такого явления является истощение клеточных структур, которые гарантируют выполнение двух основных функций яичника — репродуктивной и гормональной. Ооциты, созревающие в яичниках в более позднем репродуктивном возрасте, страдают функциональными и хромосомными нарушениями, которые обуславливают более низкий потенциал фертильности. Не стоит исключать, что существуют регенеративные способности фолликулов, описанные у грызунов, которые были подтверждены совсем недавно на плюрипотентных клетках; однако даже если такая возможность существует у людей, то ее эффект совершенно незначительный.

Эндокринную функцию фолликулы сохраняют почти до конца менопаузального перехода. Это включает в себя эстрогены и другие гормоны, такие как ингибины А и В, вырабатываемые гранулезой, а также прогестерон. Дисфункция выработки гормонов фолликулами обуславливает изменения цикла, включая как нерегулярные кровотечения, так и аменорею. У женщин с ПНЯ могут наблюдаться схожие изменения, но зависят от этиологии и патофизиологии заболевания.

Старение яичников — постепенный процесс, который не соответствует возрастным изменениям в остальных органах и системах. У женщин в общей популяции со средним возрастом естественной менопаузы около 50 лет признаки старения яичников становятся очевидным в возрасте 35–38 лет. В этот период уже наблюдаются гистологические изменения, такие как прогрессирующее увеличение фиброза и расширение стромального компонента, артериоларная облитерация, изменения соотношения медуллярного и коркового слоев. Когда в яичнике еще имеется внешне достаточное количество фолликулов, на функциональном уровне уже происходят негативные процессы.

Снижение количества фолликулов асимметрично влияет на две основные функции яичников, репродуктивную и гормональную. Нарушения фертильности наблюдаются примерно на 10 лет раньше наступления менопаузы. Эта временная разница наблюдается и в популяционных исследованиях, демонстрирующих, что средний возраст последних родов близок к 40 годам, в то время как возраст менопаузы близок к 50 годам.

Примечательно, что хотя фертильность в позднем репродуктивном возрасте снижается, видимых различий между фолликулами, созревающими у женщины 35 лет и более и активировавшимися на 10 или 15 лет раньше, нет. Помимо прочего, существуют постовуляторные дефициты, которые также снижают вероятность зачатия и повышают процент репродуктивных потерь с возрастом.

Предполагается, что количество фолликулов, составляющих каждую растущую когорту, пропорционально количеству тех, которые еще находятся в яичнике. Поэтому с годами количество фолликулов каждой когорты уменьшается. Это прогрессирующее сокращение выражается в снижении циркулирующего уровня антимюллерова гормона (АМГ), что происходит параллельно с увеличением возраста. И уровень АМГ выступает индикатором возрастного уменьшения размера фолликулярной когорты. Хотя когорта рекрутируемых в каждом цикле фолликулов с возрастным уменьшением, выработка эстрогена обычно не изменяется, если цикл остается овуляторным, поскольку большая часть эстрогенов образуется в единственном доминантном фолликуле в период перед овуляцией.

Потенциальные механизмы, лежащие в основе старения яичников, до конца не ясны. Определяющую роль, по-видимому, играет оксидативный стресс, и последние работы помогли прояснить молекулярные детали этого эффекта. Работают ли те же механизмы в старшей возрастной группе среди женщин с ПНЯ, до конца не определено.

Разработанные не так давно методы анализа транскриптомных изменений, происходящих в каждом типе клеток яичников, позволили сделать вывод о том, что, как на уровне ооцитов, так и на уровне клеток гранулезы, функциональное ухудшение, возникающее при старении яичников, связано с окислительным повреждением. Существует целый ряд исследований, демонстрирующих, что избыточное производство активных форм кислорода (АФК) обуславливает ряд негативных эффектов, таких как инактивация и/или мутация митохондриальной ДНК, а также накопление аномальных белков и повреждение липидного компонента клеточных мембран.

Таким образом, к наступлению менопаузы приводит отсутствие возможности яичника к регенерации/продукции новых фолликулов. К потере репродуктивной и гормональной функции яичников приводит целая система факторов, как специфичных для ткани яичников, так и детерминирующих клеточное старение организма в целом.

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. Tozour JN, Arnott A, Akerman M, Sung L, Vintzileos A, Fritz R. Comparison of outcomes between intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization inseminations with preimplantation genetic testing for aneuploidy, analysis of Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System data. *Fertil Steril*. 2024;121(5):799-805. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.041>
2. Hu M, Liu M, Tian S, Guo L, Zang Z, Chen ZJ, Li Y. Comparative analysis of pregnancy outcomes in preimplantation genetic testing for aneuploidy and conventional in vitro fertilization and embryo transfer: a stratified examination on the basis of the quantity of oocytes and blastocysts from a multicenter randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2024;122(1):121-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.023>
3. Cozzolino M, Capalbo A, Garcia-Velasco JA, Pellicer A, Vaiarelli A, Galliano D, Cimadomo D, Ubaldi FM, Parini V, Levi-Setti PE. In vitro fertilization and perinatal outcomes of patients with advanced maternal age after single frozen euploid embryo transfer: a propensity score-matched analysis of autologous and donor cycles. *Fertil Steril*. 2024 Jun 3:S0015-0282(24)00519-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.170>. Epub ahead of print. PMID: 38838805.
4. Ye M, Reyes Palomares A, Iwarsson E, Oberg AS, Rodriguez-Wallberg KA. Imprinting disorders in children conceived with assisted reproductive technology in Sweden. *Fertil Steril*. 2024:S0015-0282(24)00517-X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.168>
5. Vannuccini S, Petraglia F. Adenomyosis: is an endocrine-related uterine dysfunction? *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(12):1017-1018. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2172156>
6. Monllor-Tormos A, Belda-Montesinos R, Carrasco-Catena A, Chedraui P, Cano A. Endocrinology of ovarian aging: Implications for premature ovarian insufficiency. *EGO European Gynecology and Obstetrics*. 2024;2024/02:064-069. doi: <https://doi.org/10.53260/EGO.246025>

Рукопись получена: 16.09.2024. Одобрена к публикации: 16.09.2024. Опубликовано online: 30.09.2024.

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций, выпуск 4 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №3. — С. 15-19. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12744>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 4. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(3):15-19. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12744>

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ОТДЕЛЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



© И.И. Витязева, И.И. Бармина*

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В статье представлены основные предпосылки к созданию лечебно-диагностического отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также история его развития. Основными задачами данного подразделения являются организация и оказание эффективной медицинской помощи мужчинам и женщинам с репродуктивными нарушениями, в том числе на фоне присутствующих эндокринных заболеваний. Специалистами отделения применяется персонализированный подход к ведению супружеской пары от момента начала обследования до благополучного вынашивания беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭКО; бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии.

THE HISTORY OF THE FORMATION OF THE DEPARTMENT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES OF THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTER OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

© Irina I. Vitiyazeva, Irina I. Barmina*

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

The article presents the main prerequisites for the creation and the history of the development of the therapeutic and diagnostic department of assisted reproductive Research Centers of the Russian Federation of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia. The main tasks of this unit are the organization and provision of effective medical care for men and women with reproductive disorders, including against the background of endocrine diseases present. The specialists of the department apply a personalized approach to the management of a married couple from the moment of the beginning of the examination to the successful gestation.

KEYWORDS: IVF; infertility; assisted reproductive technologies.

Отделение вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России распахнуло свои двери для пациентов 17 марта 2009 г. (рис. 1). И уже менее чем 2 мес. спустя — 09 мая 2009 г. был выполнен первый удачный перенос эмбрионов, приведший к рождению «королевской» двойни. Идея о создании отделения принадлежала на тот момент директору ЭНЦ, а ныне президенту Центра, академику Ивану Ивановичу Дедову.

Организация отделения вспомогательных репродуктивных технологий стала завершающим штрихом в развитии направления деятельности центра по восстановлению и сохранению здоровья у мужчин и женщин с эндокринными заболеваниями. С 2016 г. отделение вошло в состав Института репродуктивной медицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основными задачами данного научно-клинического подразделения являются организация и оказание эффективной помощи пациентам с репродуктивными нарушениями на фоне эндокринопатий специалистами широкого профиля.

Направление эндокринной гинекологии активно развивалось в Центре с 1970-х гг. Значительную долю паци-

ентов составляют женщины с жалобами на отсутствие наступления беременности. Показано, что эндокринные факторы бесплодия составляют около трети от всех факторов в структуре бесплодия у женщин. Также у многих пациенток имеют место сочетанные формы бесплодия с мужским фактором, неэффективные оперативные вмешательства в анамнезе. И не всегда удается дождаться наступления долгожданной беременности без использования вспомогательных репродуктивных технологий. Необходимо подчеркнуть и актуальность проблемы мужского бесплодия. В каждой третьей паре у мужчин выявляются отклонения в гормональном статусе и спермограмме, которые могут быть причиной отсутствия наступления беременности.

Бессменным руководителем отделения является Ирина Ивановна Витязева, врач акушер-гинеколог, доктор медицинских наук (рис. 2). После окончания с отличием в 1982 г. лечебного факультета МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова И.И. Витязева работала в ведущих учреждениях московского городского здравоохранения, где получила огромный опыт оказания экстренной и плановой гинекологической помощи. В период с 1989 по 2006 гг. занимала должность заведующей Московским городским

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.





Рисунок 1. День торжественного открытия отделения ВРТ.

центром по лечению женского бесплодия на базе 1-й ГКБ им. Н.И. Пирогова [1].

Актуальность создания отделения ЭКО была обусловлена ростом числа пар, страдающих бесплодием, и необходимостью предоставления им качественной медицинской помощи. Собственное отделение ЭКО позволяет проводить процедуры искусственного оплодотворения, повышая шансы на успешную беременность и рождение детей, в том числе у пациентов с эндокринными причинами бесплодия и с сопутствующими эндокринными заболеваниями.

Работа отделения в условиях центра позволяет использовать комплексный подход к подготовке пациенток с эндокринными заболеваниями к беременности. В структуре пациентов большую долю составляют больные с патологией щитовидной железы (ЩЖ): хроническим аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, узловыми образованиями щитовидной железы, а также перенесшие оперативное лечение и терапию радиоактивным йодом по поводу онкологических заболеваний ЩЖ. Также отдельную когорту представляют пациенты с сахарным диабетом (СД). Для них на этапе планирования, проведения программ ВРТ и последующего вынашивания беременности первостепенное значение имеет комплексный подход как со стороны врача репродуктолога, так и эндокринолога-диабетолога. А для мужчин с СД и бесплодием разработаны методики преодоления проблемы ретроградной эякуляции. Помощь по планированию беременности и проведению программ ЭКО оказывается пациентам с различными формами гипогонадизма, нейроэндокринными заболеваниями.



Рисунок 2. Заведующая отделением ВРТ,
д.м.н. Витязева Ирина Ивановна.

Для пациентов с эндокринными заболеваниями, имеющими в качестве причины генетическую патологию, такими как ВДКН, ряд форм аутоиммунного полигланулярного синдрома, синдрома множественных эндокринных неоплазий, появилась возможность не только зачать и выносить ребенка, но и исключить передачу мутаций заболевания в потомстве за счет проведения преимплантационной генетической диагностики.

Отделение обеспечивает комплексный подход в оказании высококвалифицированной медицинской помощи мужчинам и женщинам по решению проблем репродуктивного здоровья в соответствии с международными стандартами.

Отделение несет ответственность за результаты проводимого в клинике лечения, соблюдение этических норм и конфиденциальности лечения пациентов, гарантирует применение современных методик лечения по клиническим рекомендациям и стандартам доказательной медицины, безопасных методов диагностики и профилактики бесплодного брака.

Отделение по экстракорпоральным методам лечения открыто для оказания помощи супружеским парам из всех субъектов РФ, лечение осуществляется как в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), так и по ДМС и на договорной основе.

Специалисты отделения ВРТ проводят консультации супружеских пар по всем вопросам женского и мужского бесплодия. Лечение предполагает точное диагностирование состояния пациентов для оказания медицинских услуг на самом высоком уровне. Все врачи отделения владеют методиками ультразвуковой диагностики и имеют соответствующие сертификаты.

Уникальной особенностью врачебного коллектива является то, что его специалисты акушеры-гинекологи имеют также опыт работы и действующие сертификаты по эндокринологии и ультразвуковой диагностике. Это позволяет им обеспечивать комплексный подход при обследовании и лечении пациенток с бесплодием, а также при выполнении всех этапов протоколов ЭКО. Отдельно следует отметить огромный опыт специалистов-эмбриологов, выполняющих весь спектр манипуляций как с по-

ловыми клетками и эмбрионами человека, так и диагностические методики, в том числе оценку фрагментации ДНК, FISH сперматозоидов.

Специалисты урологи-андрологи имеют уникальный опыт обследования и подготовки к программам вспомогательной репродукции, в том числе ЭКО, мужчин с диагнозом мужского бесплодия, в парах с повторными неудачами имплантации и проблемой привычного невынашивания беременности. Особую группу пациентов центра составляют мужчины с тяжелыми формами олигоастенотератозооспермии и азооспермии как обструктивного, так и необструктивного генеза. Разработаны методики назначения терапии гонадотропинами с целью активации сперматогенеза при гипогонадизме. На самом высоком международном уровне выполняются оперативные вмешательства по получению сперматозоидов из ткани семенных канальцев яичка с использованием техники микро-TESE под операционным микроскопом с оптическим и цифровым увеличением, позволяющей получать качественный материал при минимальной травматизации тканей.

К моменту подготовки данного материала за 16 лет работы отделения проведено более 6000 циклов ЭКО. И благодаря совместной работе специалистов отделения на свет появилось 1457 детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Витязева И.И. — концепция работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов. Бармина И.И. — поиск и обзор литературы, концепция и дизайн работы, окончательные правки в текст, 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. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Роживанов Р.В., Витязева И.И. Становление и развитие Института репродуктивной медицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2023. — Т. 2. — №1. — С. 6-11.

[Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Rozhivanov RV, Vitiazeva II. History of establishment and formation of Institute for Reproductive Medicine in the Endocrinology Research Centre. *Bulletin of Reproductive Health*. 2023;2(1):6-11. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12703>

Рукопись получена: 25.09.2024. Одобрена к публикации: 25.09.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

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
Витязева Ирина Ивановна, д.м.н. [Irina I. Vitiazeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-0212>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: vitiazeva@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Витязева И.И., Бармина И.И. История становления отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т.3. — №3. — С. 20-23. <https://doi.org/10.14341/brh12745>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitiazeva II, Barmina II. The history of the formation of the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Bulletin of Reproductive Health*. 2024;3(3):20-23. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12745>

