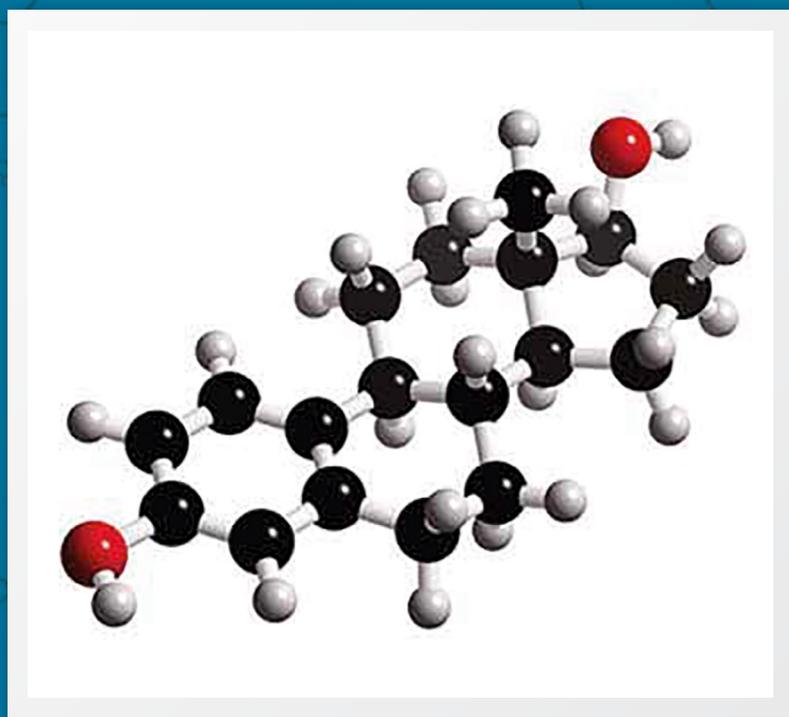


ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 4, №1 Март 2025



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

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 6

Ирина Игоревна Бармина

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ. ВЕРСИЯ 2024 ГОДА

Е.Н. Андреева, Н.Ю. Арбатская, О.Н. Аржанова,
Н.В. Башмакова, Н.В. Боровик, Ф.Ф. Бурумкулова,
Г.Р. Галстян, О.Р. Григорян, Е.Н. Гринева,
Е.Г. Дерябина, И.И. Дедов, И.Ю. Демидова,
А.В. Древаль, Р.М. Есян, И.Е. Зазерская,
Л.И. Ибрагимова, Р.В. Капустин, О.Б. Лукановская,
Г.Б. Мальгина, Г.А. Мельниченко, В.А. Петрухин,
Н.В. Путилова, А.К. Рагозин, В.Е. Радзинский,
В.Н. Серов, Н.М. Старцева, А.В. Тиселько, В.В. Фадеев,
З.С. Ходжаева, М.В. Шестакова, Р.Г. Шмаков,
Т.А. Ярыгина

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОГО ПЕРИОДА

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева

ГИНЕКОМАСТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ

С.Х. Эристави, Р.В. Роживанов, Е.Р. Роживанова,
Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева



ЭНЦ | 100

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР



Государственный научный центр Российской Федерации
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

1925-2025

Дорогие друзья!

В 2025 году исполняется 100 лет со дня подписания Н.А. Семашко, наркомом здравоохранения РСФСР, приказа о создании Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), которому суждено было возглавить эндокринологическую службу страны. За 100 лет работы Центр прошел долгий путь как головной исследовательский центр и уникальное лечебное учреждение, накопив бесценный опыт в репродуктивной медицине.

В один год с вековым юбилеем Центра исполняется 18 лет с момента выхода в свет первого номера журнала «Вестник репродуктивного здоровья». Это значит, что издание находится на пороге своего символического совершеннолетия и возмужания, что влечет за собой необходимость принципиально осознанного участия нашего Центра в процессе осмысления, освещения и распространения ключевых событий мировой репродуктивной медицины. Главным принципом работы «Вестника репродуктивного здоровья» всегда было, остается и будет освещение персонализированных подходов в профилактике, диагностике и лечении заболеваний репродуктивной системы мужчин и женщин в тесной связи с эндокринопатиями, с периода пубертата и до глубокой старости.

Дорогие читатели России, из стран ближнего и дальнего зарубежья! Коллектив журнала ждет Вас на своих страницах и желает удачи в познании новых граней репродуктивной медицины.

Вестник репродуктивного здоровья

Том 4, №1

Март

2025

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 26.02.2025 г.
Подписано в печать 21.03.2025 г.
Печать офсетная
Тираж 4000 экз.

Свидетельство о регистрации средств
массовой информации ПИ № ФС-7726540

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. 4 Issue 1

March

2025

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

Robert K. MIKHEEV, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

Natalya G. MOKRYSHEVA, corresponding member of RAS, Moscow

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НОВОСТИ	NEWS
---------	------

Ирина Игоревна Бармина НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 6	5	Barmina I.I. REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 6
---	---	--

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	CLINICAL GUIDELINES
--------------------------	---------------------

Е.Н. Андреева, Н.Ю. Арбатская, О.Н. Аржанова, Н.В. Башмакова, Н.В. Боровик, Ф.Ф. Бурумкулова, Г.Р. Галстян, О.Р. Григорян, Е.Н. Гринева, Е.Г. Дерябина, И.И. Дедов, И.Ю. Демидова, А.В. Древаль, Р.М. Есаян, И.Е. Зазерская, Л.И. Ибрагимова, Р.В. Капустин, О.Б. Лукановская, Г.Б. Мальгина, Г.А. Мельниченко, В.А. Петрухин, Н.В. Путилова, А.К. Рагозин, В.Е. Радзинский, В.Н. Серов, Н.М. Старцева, А.В. Тиселько, В.В. Фадеев, З.С. Ходжаева, М.В. Шестакова, Р.Г. Шмаков, Т.А. Ярыгина КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ. ВЕРСИЯ 2024 ГОДА	12	Andreeva E.N., Arbatskaya N.Y., Arzhanova O.N., Bashmakova N.V., Borovik N.V., Burumkulova F.F., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Grineva E.N., Deryabina E.G., Dedov I.I., Demidova I.Y., Dreval A.V., Yesayan R.M., Zazerskaya I.E., Ibragmova L.I., Kapustin R.V., Lukanovskaya O.B., Malgina G.B., Melnichenko G.A., Petrukhin V.A., Putilova N.V., Ragozin A.K., Radzinsky V.E., Serov V.N., Startseva N.M., Tiselko A.V., Fadeyev V.V., Khodzhaeva Z.S., Shestakova M.V., Shmakov R.G., Yarygina T.A. CLINICAL RECOMMENDATIONS «GESTATIONAL DIABETES MELLITUS» OF THE RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH. VERSION OF THE YEAR 2024
--	----	---

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CASE REPORT
--------------------	-------------

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОГО ПЕРИОДА	25	Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. IRON DEFICIENCY STATES IN METABOLICALLY BURDENED WOMEN IN THE PREGRAVID PERIOD
--	----	---

НАУЧНЫЙ ОБЗОР	REVIEW
---------------	--------

С.Х. Эристави, Р.В. Роживанов, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ГИНЕКОМАСТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ	32	Eristavi S.K., Rozhivanov R.V., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. GYNECOMASTIA: PATHOGENESIS AND APPROACHES TO TREATMENT
---	----	---

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 6



© Ирина Игоревна Бармина*

ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фрагментация ДНК сперматозоидов; системные аутоиммунные ревматоидные заболевания; кариотипирование ткани абортуса; созревание ооцитов in vitro.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 6

© 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: fragmentation of sperm DNA; systemic autoimmune rheumatoid diseases; karyotyping of abortus tissue; maturation of oocytes in vitro.

РАЗДЕЛ 1.

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Мужское бесплодие как основная причина отсутствия беременности имеет место в 30% пар. А в целом мужской фактор бесплодия выявляется с частотой 50–70% среди всех случаев обращения супругов к репродуктологу. В настоящее время при оценке мужского фактора и выбора тактики ведения партнера врач-уролог, помимо стандартной спермограммы, оценивает целый ряд параметров спермы. Понимание механизмов и причин мужского бесплодия остается сложной задачей. И новые диагностические инструменты, такие как оценка фрагментации ДНК, могут помочь в тех случаях, когда рутинного анализа спермы недостаточно. Повышенная фрагментация ДНК, под которой понимают повреждения или разрывы генетического материала сперматозоидов, может являться одной из основных причин мужского бесплодия из-за нарушения функциональных возможностей сперматозоидов.

За последнее время вышел целый ряд работ, анализирующих диагностическую ценность данного исследования. Целью описательного обзора Stavros S., Potiris A. с соавт. было изучение потенциальной корреляции между фрагментацией ДНК сперматозоидов и другими параметрами мужского бесплодия: профиль спермограммы и репродуктивные результаты [1]. Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed/Medline и Scopus и отобрано 28 исследований, которые по итогу включены в настоящий обзор. 14 исследований со-

держали данные о взаимосвязи фрагментации ДНК и других параметров спермы и продемонстрировали обратную зависимость в отношении количества сперматозоидов, их концентрации, подвижности и морфологии с индексом фрагментации ДНК (ИФ). Аналогичным образом в 15 исследованиях были представлены данные о влиянии ИФ на репродуктивные исходы. Два исследования показали увеличение частоты анеуплоидии при более высоких значениях ИФ, а семь исследований продемонстрировали значительно более низкие показатели частоты наступления беременности и живорождения при высоких значениях ИФ. В конечном счете, исследования, включенные в этот обзор, демонстрируют важность оценки фрагментации сперматозоидов в диагностике мужского бесплодия.

В работе Wang Q. и соавт. проводилась оценка ИФ у мужчин в парах с неизвестным (идиопатическим) фактором бесплодия [2]. Авторы разделили пациентов с нормальными показателями спермограммы на контрольную группу (ИФ<25%) и группу наблюдения (ИФ≥25%) и провели сравнение по исходным характеристикам, лабораторным и клиническим результатам. Авторы сделали корреляционный анализ, чтобы изучить взаимосвязь между ИФ и количеством эмбрионов хорошего качества на третьи сутки эмбрионального развития, а также частотой наступления клинической беременности и живорождения. В ретроспективный анализ были включены в общей сложности 176 случаев.

Группу наблюдения (n=88) отличали больший возраст мужчин, низкие показатели по концентрации,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



подвижности и морфологии сперматозоидов в сравнении с контрольной группой. Кроме того, в группе наблюдения было продемонстрировано меньшее количество эмбрионов хорошего качества, клинической частоты наступления беременности и живорождения. Была показана статистически значимая отрицательная корреляция между ИФ и количеством эмбрионов хорошего качества ($r_s = -0,347$, $p < 0,001$) или коэффициентом живорождения ($r_s = -0,185$, $p = 0,028$).

В двух представленных далее работах была проведена оценка влияния ИФ на частоту потерь беременности, в том числе на привычное невынашивание в паре. Невынашивание беременности имеет многофакторную этиологию, при этом большинство случаев остаются необъяснимыми. Фрагментация ДНК сперматозоидов может иметь важное диагностическое значение при анализе причин самопроизвольного прерывания беременности. Solanki M., Joseph T., Muthukumar K. с соавт. провели оценку степени фрагментации ДНК сперматозоидов в парах с необъяснимыми повторными потерями беременности [3]. Перекрестное исследование проводилось с августа 2021-го по июль 2023 гг. Участники ($n=70$) были разделены на две группы: мужчины с привычным невынашиванием неясного генеза в паре (после спонтанного зачатия) ($n=35$) и мужчины с хотя бы одним предыдущим рождением живого ребенка в качестве контрольной группы ($n=35$). Пары, включенные в это исследование, не проходили ранее лечение методом ЭКО. Первичным оцениваемым критерием был индекс фрагментации ДНК. Второстепенные точки оценки включали различия в параметрах спермы, таких как концентрация сперматозоидов, прогрессивная подвижность и морфология сперматозоидов, доля мужчин с высоким ($\geq 30\%$) и низким ИФ в двух группах, а также связь между различными параметрами спермы и ИФ.

Анализ с использованием одномерной логистической регрессии показал, что ИФ ДНК сперматозоидов был несколько выше у мужчин с идиопатическим невынашиванием в паре (30,0%) по сравнению с контрольной группой (22,0%), хотя и статистически не значимо (ОШ, отношение шансов, 1,02; 95% ДИ 1,0–1,1, $p=0,08$). Не наблюдалось статистически значимых различий в объеме спермы, концентрации сперматозоидов, показателе прогрессивной подвижности и морфологии между двумя группами. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов также показал слабую, но значимую обратную зависимость от морфологии сперматозоидов ($r = -0,336$, $p = 0,004$). Настоящее исследование не показало существенной разницы в средних уровнях фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин из пар с привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой. Тем не менее более высокая доля мужчин с ИФ $\geq 30\%$ наблюдалась в популяции с необъяснимыми потерями по сравнению с контрольной группой.

Группа исследователей в составе Krog M.C., Nielsen J.R., Slot A. и соавт. также поставили целью изучение связи репродуктивных исходов у пар привычным невынашиванием с ИФ сперматозоидов, а также с морфологией и концентрацией сперматозоидов [4]. В данное проспективное когортное исследование было включено 95 пар, наблюдавшихся в период с 1 апреля 2018-го по 1 декабря 2019 гг. в различных клиниках Дании. Согласно между-

народному определению привычного невынашивания, в исследование включались супружеские пары, у которых было три или более необъяснимых последовательных потери беременности или две потери беременности на поздних сроках (>12 недель беременности). Период наблюдения составил от 12 до 31 месяца. 81 из 95 (85,3%) пар достигла наступления беременности после обращения. В исходе первой беременности, наступившей после обращения в клинику, у 46 (56,8%) супругов беременность завершилась живорождением, а 35 (43,2%) пар пережили повторную потерю беременности. Не было существенной разницы в исходном уровне ИФ между парами, у которых была потеря беременности (медиана — 11,7), и парами, достигшими живорождения (медиана — 12,5, $p=0,971$). Улучшение морфологии сперматозоидов увеличивало вероятность рождения живого ребенка (скорректированное ОШ 1,26, 95% ДИ 1,05–1,52; $p=0,014$). ИФ и концентрация сперматозоидов не были связаны с исходом первой беременности после обращения. В целом, 35,9% мужчин имели ИФ ≥ 15 на момент включения. Пары, которым не удалось забеременеть, имели более высокий медианный ИФ (медиана — 17,7) по сравнению с остальной частью когорты (медиана — 12,0, $p=0,041$). Авторы сделали вывод о том, что в настоящее время ИФ сперматозоидов, морфология и концентрация не могут быть использованы для выявления пар с риском повторной потери беременности. Увеличение исходного уровня ИФ было связано с трудностями наступления повторной беременности, а улучшение морфологии сперматозоидов — с увеличением шансов на рождение живого ребенка.

Ряд авторов рекомендуют проводить исследование уровня фрагментации ДНК для всех мужчин перед включением пары в программы вспомогательных репродуктивных технологий, особенно для пар с необъяснимым бесплодием даже при нормальном количестве сперматозоидов по результатам стандартной спермограммы [5]. Определение уровня фрагментации ДНК может как помочь в диагностике причины бесплодия, так и улучшить терапевтические результаты, в том числе в программах ЭКО. Анализ ИФ можно использовать в качестве диагностического инструмента, помогающего корректировать подход к лечению. Рекомендовать проведение теста на фрагментацию следует, по мнению авторов, в следующих ситуациях:

- всем парам с идиопатической формой бесплодия;
- мужчинам старше 40 лет, даже если у них уже есть дети, так как увеличение возраста партнера ассоциировано с повышением ИФ, что может быть связано с повышенным оксидативным стрессом;
- мужчинам с воздействием токсических факторов, таких как токсины, лучевая терапия, химиотерапия, табакокурение.

Подход к коррекции высокого ИФ до конца не отрегулирован, отсутствуют клинические рекомендации. Терапия может включать назначение антиоксидантов и нутрицевтиков, таких как витамины, коэнзим Q, миоинозитол, сосудистых препаратов, лечение сопутствующих урологических заболеваний, а также возможное проведение оперативного лечения с целью получения сперматозоидов из ткани яичка для последующего выполнения ЭКО (TESA).

РАЗДЕЛ 2. СВЯЗЬ МЕЖДУ БЕСПЛОДИЕМ И РАЗВИТИЕМ СИСТЕМНОГО АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН

Новое исследование Scime N.V., Velez M.P. и соавт., опубликованное в январе 2025 г. в журнале *Human Reproduction*, одном из ведущих мировых журналов по репродуктивной медицине, показало, что женщины, которые страдают бесплодием (при этом не проходили ранее лечение бесплодия методами ВРТ), имеют более высокий риск развития заболеваний, относящихся к системным аутоиммунным ревматическим заболеваниям (САРЗ), в течение девяти лет после естественного зачатия по сравнению с женщинами без проблем с фертильностью [6]. Это верно даже после учета более высоких показателей преэклампсии, преждевременных родов (дети, рожденные живыми раньше 37 недель) и мертворождений, все из которых связаны с бесплодием и его лечением.

Бесплодие становится все более распространенным состоянием и может являться недооцененным маркером риска хронических заболеваний у женщин. Исследователи из Университета Торонто в Скарборо, Канада, говорят, что их результаты должны предупредить врачей о возможности того, что женщины с бесплодием могут подвергаться риску будущего САРЗ или могут иметь недогностированное и нелеченое САРЗ.

САРЗ — это редкие, но изнурительные состояния, при которых иммунная система становится сверхактивной и атакует собственные ткани и органы. Они включают, в том числе, системную красную волчанку, синдром Шегрена, воспалительную миопатию. САРЗ имеет большую распространенность среди женщин, чем мужчин, и дебют происходит чаще в репродуктивном возрасте.

Доктор Натали В. Сайм (N.V. Scime), одна из авторов исследования, отмечает: «В то время, как предыдущие исследования показали, что женщины с бесплодием часто имеют необычную активность иммунной системы, было мало исследований о том, как бесплодие может быть связано с аутоиммунными заболеваниями». «Наша команда хотела выяснить, связано ли бесплодие с будущими системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями среди женщин, которые достигают живорождения или мертворождения, а также учитывать неблагоприятные исходы беременности, которые могут произойти во время родов», — сказала она.

Исследователи проанализировали данные о 568 053 родах в исходе одноплодных беременностей в период с 2012-го по 2021 гг. среди 465 078 женщин в возрасте от 18 до 50 лет без известного ранее существовавшего САРЗ на основании базы государственного медицинского страхования Онтарио. Это означало, что данные исследования охватывали почти всех женщин — жителей Онтарио, что делает результаты репрезентативными для населения.

Исследователи оценили данные женщин, которые забеременели естественным путем без применения вспомогательных репродуктивных технологий (88% группы), и использовали их в качестве контрольной группы для еще трех групп: 1 — женщины с бесплодием, которые

не проходили лечение бесплодия (9,2% группы); 2 — забеременевшие с применением неинвазивных методик (индукция овуляции, внутриматочная инсеминация; 1,4%); 3 — забеременевшие в исходе экстракорпорального оплодотворения (1,4%).

Исследователи скорректировали свой анализ с учетом тех факторов, которые могут повлиять на риски и исходы, такие как возраст при рождении, ранее существовавшие заболевания (в том числе диабет, ожирение и эндометриоз), курение матери и репродуктивный анамнез, включая преэклампсию, предыдущие осложненные роды и мертворождения.

Медиана продолжительности наблюдения составила 6,5 (4–9) года. Частота заболеваемости САРЗ была 9,3 на 10 000 человеко-лет у женщин в группе сравнения, 12,5 на 10 000 человеко-лет у женщин в группе 1 и 10,9 на 10 000 человеко-лет в группах 2 и 3. Бесплодие без лечения ассоциировалось с повышенным риском развития САРЗ, даже после учета неблагоприятных исходов беременности (контролируемый прямой эффект ОР 1,25, 95% ДИ 1,12–1,40).

«Мы обнаружили, что у женщин, которые страдали бесплодием, но не использовали какие-либо методы лечения для преодоления этого состояния, вероятность развития САРЗ в течение девяти лет после родов была выше на 25%. Этот повышенный риск сохранялся даже после того, как мы учли другие осложнения беременности, связанные с иммунитетом, с которыми могли столкнуться эти женщины, — сказала доктор Сайм. — Интересно, что женщины, которые использовали методы лечения бесплодия, будь то неинвазивные методы, такие как препараты, вызывающие овуляцию, или более инвазивные процедуры, такие как экстракорпоральное оплодотворение, не показали такого повышенного риска. У них были такие же показатели аутоиммунных заболеваний, как и у женщин без бесплодия».

«Тот факт, что мы не обнаружили повышенного риска САРЗ у женщин, которые проходили лечение бесплодия, по сравнению с фертильными женщинами, может быть связан с эффектом «здорового пациента». Женщины, получающие лечение бесплодия, могут происходить из более привилегированных слоев населения и в целом быть более здоровыми, чем те, кто не имеет доступа к этим методам лечения, что в целом подвергает их более низкому риску САРЗ», — подчеркнула доктор.

«Эти результаты важны, потому что они предполагают, что бесплодие может быть важным маркером риска САРЗ у родивших женщин. САРЗ может быть трудно диагностировать, часто требуются годы и многократные визиты к врачу, прежде чем будет поставлен правильный диагноз. Раннее выявление имеет решающее значение для предотвращения развития осложнений, улучшения результатов лечения и помощи пациентам в поддержании наилучшего качества жизни. Наша работа показала, что лечение бесплодия дает врачам возможность тщательно обследовать женщин на наличие ревматических симптомов, таких как необъяснимая усталость, боль в суставах или кожная сыпь, а также перекрывающихся гинекологических симптомов, таких как сексуальная дисфункция, и при необходимости назначить дополнительное обследование или направить к ревматологу», — сказала она.

Исследователи отмечают: то, что в их работе была выявлена связь между бесплодием и САРЗ, не означает, что оно обязательно вызывает эти состояния. «Бесплодие может иметь различные причины, такие как эндометриоз, аномалии женской репродуктивной анатомии и преклонный возраст матери. У нас не было подробной информации об этих причинах бесплодия в нашем наборе данных, что, возможно, было бы важно для понимания наших результатов», — сказал доктор Сайм.

В исследовании могли быть ошибки из-за использования алгоритмов с неизвестной или низкой чувствительностью и специфичностью при классификации сопутствующих факторов и исходов, поскольку использовалась общая административная база данных. Другие ограничения исследования включали отсутствие информации о социальных факторах и образе жизни каждой женщины. Сильной стороной работы является большое количество включенных в него женщин.

Доктор Хилари Браун из того же учреждения, которая руководила исследованием, отметила: «Наше исследование выделяет несколько идей для будущих исследований, таких как изучение того, связаны ли конкретные причины бесплодия более тесно с риском САРЗ, и изучение потенциальных биологических путей, через которые патологические процессы при САРЗ могут повлиять на женскую фертильность» [7].

РАЗДЕЛ 3. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ЖЕНЩИНЫ НА ЧАСТОТУ АНОМАЛИЙ КАРИОТИПА ЭМБРИОНА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Специалисты из НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, опубликовали исследование о связи возраста женщины и хромосомной патологии эмбрионов при неразвивающейся беременности в первом триместре.

Потеря беременности — важная медицинская и социальная проблема. Хромосомные аномалии эмбриона являются одной из наиболее распространенных причин потерь в первом триместре. Частота аномалий кариотипа, ответственных за выкидыш в первом триместре колеблется от 40 до 76%. Спектр хромосомных аномалий при выкидышах значительно шире, чем в постнатальный период развития человека. Выкидыши характеризуются полиплоидиями, анеуплоидиями, структурными хромосомными перестройками и мозаичными аномалиями. В настоящее время возраст матери является единственным неоспоримым критерием, связанным с повышенным уровнем кариотипически аномальных зачатий. Основная причина этой связи заключается в том, что с возрастом матери многочисленные механизмы, участвующие в мейотической сегрегации хромосом в ооцитах человека, могут выйти из-под контроля. Ошибки мейоза приводят к нерасхождению хромосом и образованию генетически несбалансированных гамет. После оплодотворения такие гаметы дают развитие анеуплоидным эмбрионам.

В статье были представлены результаты кариотипирования 7188 образцов абортного материала от неразвивающихся беременностей, наступивших естественным путем, без использования методов вспомогательных ре-

продуктивных технологий в 2007–2024 гг. Оценивались результаты исследования материала при прерывании беременности в первом триместре — до 12 недель беременности. Возраст женщин варьировался от 23 до 44 лет (в среднем $32,58 \pm 5,09$).

Хромосомные аномалии были выявлены в 67,25% выкидышей, и их частота была высокой даже у молодых женщин. Общая частота хромосомных аномалий увеличивалась с возрастом матери. В возрасте 23 лет она составляла 55,38% и увеличивалась до 93,85% у 44-летних женщин. Частота хромосомных аномалий при выкидышах варьировалась от 55,38 до 93,85%, при этом самая низкая частота встречалась у женщин в возрасте 23 лет и самая высокая — у женщин в возрасте 44 лет. Таким образом, максимальная разница в частоте аномальных кариотипов достигала 38,47% между выкидышами у женщин 23 и 44 лет. Примечательно, что женщины в возрасте от 23 до 37 лет характеризовались высокой частотой хромосомных аномалий при выкидышах, равной или превышающей 60%, за исключением 55,38% у 23-летних. Тем не менее не наблюдалось никаких заметных изменений между возрастными в пределах этого конкретного возрастного диапазона, с разницей всего в 14,12% между минимальной (55,38%) и максимальной (69,50%) частотой кариотипически аномальных выкидышей. Напротив, женщины в возрасте от 37 до 44 лет демонстрировали резкое увеличение частоты аномальных кариотипов при выкидышах в диапазоне от 64,23 до 93,85% с интервалом 29,62%.

При этом среднее изменение за один год увеличения материнского возраста различалось между возрастными диапазонами, составляя 0,704% в период от 23 до 37 лет и 2,095% в период от 38 до 44 лет. В возрасте 38 лет уровень заболеваемости резко возрастал на 14,79% — до 79,01%, а затем постепенно увеличивался до 94% у женщин в возрасте 44 лет.

Аналогичная связь между частотой анеуплоидий и возрастом матери была выявлена в одном из знаковых исследований в репродуктивной медицине по оценкам результатов преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А) 15 169 бластоцист [9]. По данным Franasiak с соавт., в возрасте 37 лет наблюдался всплеск частоты анеуплоидий бластоцист на 7,1%, в результате чего он составлял 42,6%, что все еще на 22% реже, чем предполагает наше исследование. Последнее как указывают авторы, можно объяснить различием между естественным зачатием и зачатием с помощью ВРТ, предполагая меньшую частоту хромосомных аномалий при ВРТ, чем при естественно зачатой беременности.

Спектр хромосомных аномалий при выкидышах был одинаковым для каждого года материнского возраста от 23 до 44 лет. Тем не менее пропорции конкретных хромосомных аномалий различались между кариотипически аномальными выкидышами у молодых и возрастных женщин. Доля трисомии 16, полиплоидии, моносомии X, мозаичных анеуплоидий и структурных перестроек уменьшалась с увеличением возраста матери. Напротив, доля множественных анеуплоидий и регулярных трисомий 13, 15, 18, 21 и 22 показала тенденцию к росту со старением матери.

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на увеличение общей частоты хромосомных аномалий при

выкидышах со старением матери, скорость изменения различается для более молодых и пожилых женщин, будучи в три раза ниже у первых, чем у вторых. Более того, доля некоторых аномалий при кариотипически аномальных выкидышах неуклонно растет, в то время как доля других становится все более низкой с возрастом матери, скорее всего, из-за возрастной распространенности различных молекулярных и клеточных дефектов. При этом возраст 38 лет является критическим порогом, отмеченным значительным всплеском кариотипически аномальных эмбрионов.

РАЗДЕЛ 4. РОЖДЕНИЕ ПЕРВОГО РЕБЕНКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ IVM — FERTILO GAMETO

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — собирательное название медицинских технологий, методов лечения и процедур, направленных на достижение беременности пациенткой, при которых отдельные или все этапы зачатия осуществляются вне организма будущей матери. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — это одна из разновидностей методов ВРТ, при которой оплодотворение яйцеклетки и начальные этапы эмбриогенеза происходят не в женском организме, а в лабораторных условиях. При этом яйцеклетку извлекают из организма женщины, искусственно оплодотворяют «в пробирке» (*in vitro*). Полученный эмбрион несколько дней культивируют в условиях инкубатора, после чего переносят в полость матки для дальнейшего развития.

Одна из составляющих процедуры программы ЭКО, которая позволяет получить достаточное количество зрелых ооцитов, — это контролируемая стимуляция яичников с применением медикаментозных препаратов для индуцирования созревания фолликулов *in vivo*. Несмотря на эффективность в достижении беременности и живорождении при проведении ЭКО, у некоторых пациенток могут наблюдаться осложнения овариальной стимуляции, наиболее грозным из которых является синдром гиперстимуляции яичников. Созревание яйцеклеток вне женского организма — *in vitro maturation (IVM)* стало методом снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, особенно у женщин с синдромом поликистозных яичников, а также для сохранения фертильности у женщин, проходящих лечение по поводу других заболеваний, прежде всего онкологических.

Лечение с применением методики созревания ооцитов *in vitro*, при которой извлечение множества незрелых ооцит-кумулюсных-комплексов и их созревание может быть достигнуто практически без стимуляции гонадотропинами, является более безопасным для пациентов с высоким овариальным резервом и гиперответом на овариальную стимуляцию при ЭКО. Отсутствие необходимости принимать препараты для овариальной стимуляции до забора яйцеклеток делает методику IVM не только более безопасной и быстрой, но и дешевой в сравнении с классическим ЭКО. Практические процедуры различаются в зависимости от лечебных центров и техник IVM.

К 2024 г. в мире насчитывается более 10 000 000 детей, рожденных в результате ЭКО. При этом из-за ограничения технологий количество детей, рожденных после использования IVM, исчисляется несколькими тысячами. Следует отметить, что вопрос дозревания ооцита вне организма женщины пытаются решить с момента начала применения методики ЭКО. Получение первых удачных беременностей после IVM относится к началу 90-х гг. [10] Частота наступления клинической беременности при использовании процедуры IVM у пациенток молодого возраста достигает 35% и сравнима с таковой в стандартных программах ЭКО. Акушерские и перинатальные исходы IVM так же сравнимы с таковыми для циклов ЭКО/ИКСИ. Однако выборка для расчета, несомненно, недостаточна. Также нет достаточных доказательств, чтобы быть абсолютно уверенным в его безопасности, поскольку число рожденных детей очень мало, а те, кто родился, все еще очень молоды. Несомненно, необходимы долгосрочные наблюдения за состоянием детей, рожденных после лечения IVM, чтобы определить, существуют ли какие-либо отсроченные эффекты использования этого метода.

Постоянно идут работы по совершенствованию методики и технологий IVM. В декабре 2024 г. появилось сообщение о первом живорождении в Перу с использованием новой технологии, которая подразумевает использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для поддержки созревания ооцитов вне организма. Теперь биотехнологический стартап Gameto, базирующийся в Нью-Йорке, разработал новую технику Fertilo, чтобы преодолеть основные ограничения IVM [11].

«Мы рады отпраздновать рождение первого в мире ребенка, зачатого с помощью Fertilo. Эта веха знаменует собой поворотный момент в репродуктивной медицине, и первое применение технологии iPSC в ЭКО демонстрирует огромный потенциал нашей технологии», — заявила Дина Раденкович, генеральный директор и соучредитель компании Gameto. Технология iPSC (индуцированных плюрипотентных стволовых клеток) позволяет получать клетки непосредственно из тканей взрослого человека и использовать для дальнейшей работы, будь то разработка методов диагностики либо лечения.

Современные методы IVM для ЭКО в основном основаны на дополнении питательных сред клеточных культур факторами роста, малыми молекулами и гормонами. Известно, что все эти факторы влияют на созревание яйцеклеток. Однако качество яйцеклеток и эмбрионов в сравнении с классическим ЭКО остаются неудовлетворительными.

Метод Fertilo способствует созреванию незрелых яйцеклеток *in vitro*, дополняя традиционные питательные среды вспомогательными клетками яичников (OSC), полученными из стволовых клеток человека, тем самым имитируя развитие яйцеклетки *in vivo*. Публикуя свои выводы в виде препринта в bioRxiv, ученые показывают, что яйцеклетки, выращенные с использованием OSC-IVM, отображают экспрессию генов аналогично тому, что наблюдается во время развития яйцеклеток *in vivo*, с улучшенной скоростью формирования эмбрионов.

Прежде чем использовать Fertilo в лечении бесплодия у человека, исследователи провели исследование на мышах, опубликовав результаты в *Reproduction Biomedicine Online* [12]. Они продемонстрировали безопасность

добавления вспомогательных клеток яичника в среду IVM без каких-либо неблагоприятных последствий для развития эмбрионов или здоровья и фертильности потомства на протяжении поколений.

С помощью этих новых методов Fertilo может сократить количество инъекции в протоколе ЭКО до двух-трех до момента извлечения незрелых яйцеклеток, что сводит к минимуму риск синдрома гиперстимуляции яичников, связанного с высокими дозами гормонов. Затем яйцеклетки помещаются в чашку со средой, которая действует как синтетический яичник, для создания оптимальных условий для созревания. Это ограничивает продолжительность и количество инъекций почти на 80% и помогает смягчить их побочные эффекты.

«Использование Fertilo для уменьшения количества инъекций гормонов во время процесса ЭКО не только уменьшает дискомфорт, но также снижает стоимость и облегчает доступ к ЭКО для некоторых пациентов», — говорит доктор Брайан Левин, один из директоров клиники репродукции в Нью-Йорке.

«Fertilo может помочь снизить внутренние затраты на ЭКО, потому что пациент будет принимать лекарства всего пару дней», — подчеркивает он. «Если бы этот продукт мог помочь уменьшить количество визитов до 3–4, это могло бы стать решающим фактором между обеспечением доступа к медицинской помощи и ее отсутствием», — добавляет Левин, потому что это упростило бы

процедуру для тех пациентов, которым приходится ездить на прием издалека.

«Fertilo — это серьезное достижение для женщин, которые не могут или не хотят терпеть бремя традиционного протокола ЭКО, которое несет надежду и новые возможности более широкой популяции пациентов», — сказал доктор Луис Гусман, руководитель Pranor Labs, Перу, который курировал первый цикл ЭКО с использованием Fertilo, завершившийся живорождением.

В настоящее время имеет место около десяти других пролонгирующихся беременностей, в которых использовался Fertilo, в том числе одна пара близнецов. Клинические испытания технологии показали положительные результаты, и в настоящее время Fertilo одобрен регулирующими органами в шести странах. Он коммерчески доступен в Австралии, Мексике, Аргентине и Перу и в настоящее время готовится к выходу на рынок Японии и Парагвая, а также готовится к фазе 3 клинических испытаний в США.

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. Stavros S, Potiris A, Molopodi E, Mavrogianni D, Zikopoulos A, et al. Sperm DNA Fragmentation: Unraveling Its Imperative Impact on Male Infertility Based on Recent Evidence. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10167. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms251810167>
2. Wang Q, Gu X, Chen Y, Yu M, Peng L, Zhong S, Wang X, Lv J. The effect of sperm DNA fragmentation on in vitro fertilization outcomes of unexplained infertility. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinisp.2023.100261>
3. Solanki M, Joseph T, Muthukumar K, Samuel P, Aleyamma TK, Kamath MS. Impact of sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;50(9):1687-1696. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.16041>
4. Krog MC, Nielsen JR, Slot A, Hviid KV, Kolte AM, et al. Prospective reproductive outcomes according to sperm parameters, including DNA fragmentation, in recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(2):103773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103773>
5. Andrabi SW, Ara A, Saharan A, Jaffar M, Gughani N, Esteves SC. Sperm DNA Fragmentation: causes, evaluation and management in male infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):306-319. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230076>
6. Scime NV, Velez MP, Choi MY, Ray JG, Boblitz A, Brown HK. Association between infertility and incident onset of systemic autoimmune rheumatic disease after childbirth: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2025;40(1):157-166. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae253>
7. Infertility linked to onset of systemic autoimmune rheumatic disease after childbirth. URL: <http://www.eshre.eu/Press-Room/Press-releases-2024/infertility-autoimmune>. 05.12.2024
8. Pendina AA, Krapivin MI, Chiryaeva OG, Petrova LI, Pashkova EP, et al. Chromosomal Abnormalities in Miscarriages and Maternal Age: New Insights from the Study of 7118 Cases. *Cells*. 2025;14(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/cells14010008>
9. Frasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. 2014;101:656-66
10. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril*. 1991;55(1):109-13. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54068-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54068-0)
11. York A. This Next Generation IVF Startup Facilitated The Birth Of A Baby For The First Time URL: <http://www.forbes.com/sites/alexeyork/2024/12/16/this-next-generation-ivf-startup-facilitated-the-birth-of-a-baby-for-the-first-time>. Дата публикации 16.12.2024
12. Marchante M, Barrachina F, Mestres E, Acacio M, Kathryn S Potts, et al. Ovarian support cell in vitro maturation (OSC-IVM) results in healthy murine live births with no evidence of reprotoxicology in a multigenerational study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;104695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104695>

Рукопись получена: 10.02.2025. Одобрена к публикации: 10.02.2025. Опубликовано online: 31.03.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций, выпуск 6 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №1. — С. 5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12759>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 6. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(1):5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12759>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ. ВЕРСИЯ 2024 ГОДА



© Е.Н. Андреева^{1,2}, Н.Ю. Арбатская³, О.Н. Аржанова⁴, Н.В. Башмакова⁵, Н.В. Боровик⁶, Ф.Ф. Бурумкулова⁷, Г.Р. Галстян¹, О.Р. Григорян^{1*}, Е.Н. Гринева⁸, Е.Г. Дерябина⁵, И.И. Дедов¹, И.Ю. Демидова⁹, А.В. Древал¹⁰, Р.М. Есаян¹¹, И.Е. Зазерская^{4,8}, Л.И. Ибрагимова¹, Р.В. Капустин¹², О.Б. Лукановская¹³, Г.Б. Мальгина⁵, Г.А. Мельниченко¹, В.А. Петрухин⁷, Н.В. Путилова⁵, А.К. Рагозин⁹, В.Е. Радзинский¹⁴, В.Н. Серов¹¹, Н.М. Старцева¹⁴, А.В. Тиселько⁴, В.В. Фадеев¹⁵, З.С. Ходжаева¹¹, М.В. Шестакова¹, Р.Г. Шмаков⁷, Т.А. Ярыгина⁷

¹ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

³ПМ Клиник, Москва, Россия

⁴ФГБНУ «НИИ АГиР им. д. О.Отта», Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

⁶СПбГБУЗ «Родильный дом №6 им. профессора В.Н. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

⁷ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия

⁸ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁹ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

¹⁰ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

¹¹ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

¹²Медицинский институт СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

¹³ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

¹⁴Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

¹⁵ФГАОУ ВО «Сеченовский университет» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящей статье вашему вниманию предлагается наиболее актуальная, утвержденная в 2024 году версия клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению больных с гестационным сахарным диабетом. Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД). Проведение следующего пересмотра планируется в 2026 году либо раньше при появлении новых ключевых доказательств. Разработчиками настоящей версии клинических рекомендаций выступили Общественная ассоциация «Российская ассоциация эндокринологов» (ОО РАЭ) и Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Документ одобрен Научно-практическим советом Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; беременность; клинические рекомендации; эндокринология; акушерство; макросомия; роды.

CLINICAL RECOMMENDATIONS «GESTATIONAL DIABETES MELLITUS» OF THE RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH. VERSION OF THE YEAR 2024

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Natalya Yu. Arbatskaya³, Olga N. Arzhanova⁴, Nadezhda V. Bashmakova⁵, Natalya V. Borovik⁶, Fatima F. Burumkulova⁷, Gagik R. Galstyan¹, Olga R. Grigoryan^{1*}, Elena N. Grineva⁸, Elena G. Deryabina⁵, Ivan I. Dedov¹, Irina Yu. Demidova⁹, Alexander V. Dreval¹⁰, Roza M. Yesayan¹¹, Irina E. Zazerskaya^{4,8}, Lyudmila I. Ibragimova¹, Roman V. Kapustin¹², Olga B. Lukanovskaya¹³, Galina B. Malgina⁵, Galina A. Melnichenko¹, Vasily A. Petrukhin⁷, Natalya V. Putilova⁵, Anton K. Ragozin⁹, Viktor E. Radzinsky¹⁴, Vladimir N. Serov¹¹, Nadezhda M. Startseva¹⁴, Alena V. Tiselko⁴, Valentin V. Fadeyev¹⁵, Zulfiya S. Khodzhaeva¹¹, Marina V. Shestakova¹, Roman G. Shmakov⁷, Tamara A. Yarygina⁷

¹National Research Centre for Endocrinology of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³PM Clinic, Moscow, Russia

⁴The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia

⁵Ural National Research Institute for Mother and Child Health Care, Yekaterinburg, Russia, ⁶Maternity Hospital named after professor V.N. Snegirev, Saint-Petersburg, Russia

⁷Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

⁸Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹⁰Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky (MONIKI), Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



¹¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

¹²Medical Institute of Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

¹³Moscow City Hospital No.29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

¹⁴RUDN University, Moscow, Russia

¹⁵Sechenov University, Moscow, Russia

The present article contains the newest and the most actual version of clinical recommendations "Gestational diabetes mellitus" of the Russian Ministry of Health. This document has been confirmed for the period from 2024 until 2026 year. Gestational diabetes mellitus is widely known as onset of hyperglycaemia during pregnancy that does not respond to criteria of manifesting diabetes mellitus (DM). The time of next revision is 2026 year or earlier if new evidentiary material appear. The present version of clinical recommendation has been created due to collaboration between Russian Association of Endocrinologists and Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. The document is finally approved by scientific and practical Council of the Russian Ministry of Health.

KEYWORDS: *Gestational diabetes mellitus; pregnancy; clinical recommendations; endocrinology; obstetrics; macrosomia; delivery.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HAPO — Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (Гипергликемия и Неблагоприятные Исходы беременности)

АД — артериальное давление

ГАГ — гестационная артериальная гипертензия

ГИ — гликемический индекс

ГСД — гестационный сахарный диабет

ДФ — диабетическая фетопатия

ИМТ — индекс массы тела

ЛП инсулин — лекарственные препараты АТХ-группы

A10A: Инсулины и их аналоги

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

МКБ-10 — международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр

НМГ — непрерывное мониторирование уровня глюкозы

ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест (по номенклатуре медицинских услуг А12.22.005: Проведение глюкозотолерантного теста)

СД — сахарный диабет

ТГ — триглицериды

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХАГ — хроническая артериальная гипертензия

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Аналоги инсулина — форма инсулина (АТХ-классификация А10А: Инсулины и их аналоги), в которой произведены некоторые изменения в молекуле человеческого инсулина. Аналог действует так же, как инсулин, но с фармакокинетическими/фармакодинамическими различиями, которые могут давать преимущества.

Базальный (пролонгированный) инсулин — инсулин средней продолжительности действия — НПХ-инсулин (АТХ-классификация А10АС: Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги для инъекционного введения) длительного или сверхдлительного действия (АТХ-классификация А10АЕ: Инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения).

Болюсы инсулина — введение инсулина короткого (ультракороткого, сверхбыстрого) действия (А10АВ: Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекцион-

ного введения), необходимое для поддержания целевой гликемии после еды и для коррекции гипергликемии.

Гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия (ГАГ) — повышение АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся значимой протеинурией (<0,3 г/л).

Гликемия — концентрация глюкозы в крови.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — показатель, который отражает средний уровень глюкозы в крови за последние 2–3 месяца.

Глюкоза крови натощак — глюкоза крови утром перед завтраком после предварительного голодания >8 часов. Характеризует в основном базальную продукцию глюкозы.

Диабетическая фетопатия — общее название болезней плодов и новорожденных, матери которых страдали сахарным диабетом. Заболевания возникают с 84-го дня внутриутробной жизни (с 12-й недели внутриутробной жизни) до начала родов и характеризуются полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями.

Инсулин — гормон, в физиологических условиях секретируемый бета-клетками поджелудочной железы и регулирующий уровень глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы тканями.

Инсулинорезистентность — нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин.

Короткий (ультракороткий) инсулин — форма ЛП инсулина (АТХ-классификация А10АВ: Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения).

Макросомия — рождение ребенка весом более 4000 г при доношенной беременности или >90 перцентиле по таблицам роста плода для гестационного срока.

Непрерывное мониторирование глюкозы — измерение уровня глюкозы в интерстициальной жидкости непрерывно, с помощью устанавливаемых подкожно сенсоров с последующим переводом в значения уровня глюкозы плазмы.

Пероральные сахароснижающие препараты — АТХ-классификация А10АВ: Гипогликемические препараты, кроме инсулинов.

Постпрандиальная гликемия (от лат. prandium — «трапеза, еда» и пост — «после») — глюкоза крови через 1–2 часа от начала еды).

Препрандиальная гликемия — глюкоза крови через 3 часа после основного приема еды и перед следующим приемом пищи.

Преэклампсия — осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) >140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) >90 мм рт.ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы с одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Самоконтроль гликемии — самостоятельное определение глюкозы крови пациентами в домашних условиях с помощью глюкометра или устройства для непрерывного мониторингирования глюкозы.

Хроническая артериальная гипертензия — состояние, при котором отмечается повышение систолического артериального давления (САД) >140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) >90 мм рт.ст., определенное как среднее в результате как минимум двух измерений, проведенных на одной руке с интервалом в 15 минут.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД).

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Во время беременности с каждым днем нарастает инсулинорезистентность, которая является основной причиной развития ГСД. Главную роль в этом процессе играют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови также возрастает с увеличением сроков беременности. Данный процесс компенсируется повышенной продукцией и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности, а также прибавкой веса. При наследственной предрасположенности к СД 2 типа (СД2) и ожирению секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что приводит к появлению гипергликемии. Принимая во внимание большое патогенетическое сходство ГСД и СД2, есть все основания рассматривать ГСД как типичное мультифакторное заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные генетические и эпигенетические факторы.

Результаты многоцентрового исследования HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes — «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности») продемонстрировали взаимосвязь между уровнем гликемии у матери и неблагоприятными исходами беременности как для матери, так и для плода. Материнская гипергликемия приводит к развитию диабетической фетопатии. У беременной с ГСД чаще, чем у женщин без нарушений углеводного обмена, развиваются преэклампсия и эклампсия, что нередко требует экстренного родоразрешения путем кесарева сечения. Другие исследования показали более высокий риск ожирения в течение жизни и развития СД2 у потомства во взрослом возрасте независимо от рисков, связанных с ожирением и генетической предрасположенностью.

Исследование HAPO, проведенное в 2000–2006 гг., показало, что используемые в то время критерии ВОЗ, принятые в 1999 г. для диагностики ГСД, требуют пересмотра. Так, среди наблюдаемых женщин неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятый в то время в качестве критерия ГСД. В 2008 г. в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)) были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO. В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли эти новые критерии. В 2012 г. на основании согласованного мнения экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». В 2013 г. ВОЗ также были пересмотрены и приняты новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO.

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

По данным атласа Международной диабетической федерации, в 2019 г. распространенность гипергликемии у беременных составила около 15,8%, из них 83,6% случаев были связаны с ГСД.

1.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

024.0 — Существовавший ранее сахарный диабет инсулинозависимый

024.1 — Существовавший ранее сахарный диабет инсулинонезависимый

024.3 — Существовавший ранее сахарный диабет неуточненный

024.4 — Сахарный диабет, развившийся во время беременности

024.9 — Сахарный диабет при беременности неуточненный

1.5. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Классификация ГСД в зависимости от сроков возникновения:

- ранний ГСД — развившийся до 24 недели беременности;
- поздний ГСД — развившийся после 24 недели беременности.

1.6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

В большинстве случаев ГСД не проявляется клинической картиной, характерной для дебюта СД, или симптомы гипергликемии могут расцениваться как проявления беременности, например, частое мочеиспускание, слабость, быстрая утомляемость, снижение памяти.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза/состояния

- При глюкозе венозной плазмы натощак $>5,1$ ммоль/л устанавливается диагноз «ГСД».
- При глюкозе венозной плазмы натощак $>7,0$ ммоль/л или через 2 часа после нагрузки $>11,1$ ммоль/л диагностируется манифестный сахарный диабет.

Диагноз «СД» устанавливается при уровне HbA_{1c} более или равном 6,5%. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, уровень HbA_{1c} 6,0–6,4% (4247 ммоль/моль) сам по себе не позволяет устанавливать какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне. При стремительном развитии СД уровень HbA_{1c} может не быть значимо повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД.

Таблица 1. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы и гликированного гемоглобина для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности

Глюкоза венозной плазмы натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л
HbA_{1c} (стандарты DCCT, UKPDS)	$\geq 6,5\%$
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии, а также при проведении ПГТТ через 2 часа после нагрузки глюкозой	$\geq 11,1$ ммоль/л

• **Рекомендуется** устанавливать диагноз «ГСД» беременным в случае определения глюкозы венозной плазмы натощак $>5,1$ ммоль/л, но $<7,0$ ммоль/л с целью

предупреждения неблагоприятных исходов беременности.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: диагноз «ГСД» может быть поставлен на основании однократного определения гликемии. Данный критерий постановки диагноза «ГСД» относится ко всему периоду гестации. Диагноз «ГСД» устанавливается при выявлении глюкозы венозной плазмы натощак $>5,1$ ммоль/л на любом сроке беременности, в том числе после проведенного ПГТТ, по результатам которого не было выявлено нарушения углеводного обмена. Нарастание инсулинорезистентности может быть связано с избыточной прибавкой веса, необходимостью соблюдения строгого постельного режима и ограничением физической активности.

• **Рекомендуется** проводить лабораторную диагностику ГСД всем беременным женщинам с целью своевременной инициации терапии и предупреждения неблагоприятных исходов беременности.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: систематический обзор когортных исследований показал, что у женщин с гипергликемией, выявленной во время беременности, высок риск развития неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Лечение ГСД снижает частоту неблагоприятных исходов беременности: веса новорожденного больше 4000 г или больше 90 перцентилей для гестационного срока, дистонии плечиков и преэклампсии/гипертензивных осложнений беременности.

2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

При сборе анамнеза необходимо активное выявление жалоб, которые могут быть связаны с гипергликемией, уточнение данных о наследственности по СД2, наличию ГСД в предыдущие беременности (срок выявления и какую терапию получала), вес детей при рождении, пороки развития плода, многоводие в предыдущие беременности, наличие СПЯ, артериальной гипертензии, дислипидемии. Беременность является самостоятельным фактором риска развития гипергликемии в связи с физиологическими изменениями, которые происходят в организме женщины, в связи с чем необходимо активно выявлять данное нарушение углеводного обмена у всех беременных женщин, независимо от наличия/отсутствия жалоб или факторов риска.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Специфических признаков ГСД, которые можно было бы выявить при физикальном осмотре, не существует. Необходимо соблюдать общие пропедевтические принципы обследования пациенток, производить расчет ИМТ до беременности, отслеживать динамику веса во время беременности. Пациенткам проводится:

- 1) измерение роста;
- 2) измерение массы тела;
- 3) измерение артериального давления;

- 4) определение размеров плода (пальпация плода, измерение окружности живота, ВДМ) (см. КР «Нормальная беременность»).

2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

• **Рекомендуется** исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак при первом обращении беременной к врачу любой специальности (врачу-акушеру-гинекологу, врачу-терапевту, врачу общей практики) начиная с 6–7 до 24-й недели для исключения нарушения углеводного обмена.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: определение глюкозы проводится только в венозной плазме. Не допускается определение глюкозы в сыворотке крови или цельной капиллярной крови. Определение глюкозы венозной плазмы проводится только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Запрещено использование индивидуальных глюкометров для определения глюкозы крови.

В случае первого визита беременной после 24-й недели также рекомендовано исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак до проведения дальнейших исследований с целью скрининга ГСД.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** исключить манифестный сахарный диабет при первом обращении беременной к врачу любой специальности (врачу-акушеру-гинекологу, врачу-терапевту, врачу общей практики) на сроке с 6–7-й до 24-й недели с целью предупреждения неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольный аборт, врожденные пороки развития плода).

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при наличии двух или более факторов риска СД 1 типа (СД1) рекомендовано провести определение содержания антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы в крови (GADA, ICA, IAA, IA-2A, Zn-T8A). В случае первого визита беременной после 24-й недели диагностика манифестного сахарного диабета может быть проведена и в более поздние сроки гестации.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

• **Рекомендуется** проведение дополнительного обследования беременной при выявлении глюкозы венозной плазмы натощак $>7,0$ ммоль/л для исключения/подтверждения манифестного сахарного диабета.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: диагноз манифестного сахарного диабета необходимо подтвердить повторным исследованием уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак или в любое время дня независимо от приема пищи в последующие дни или исследованием уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови, за исключением

случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. HbA_{1c} должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак, либо уровнем глюкозы венозной плазмы, определенной в любое время дня независимо от приема пищи, либо в процессе ПГТТ.

При наличии клинической картины нарушения углеводного обмена для исключения манифестного СД необходимо исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) в любое время дня независимо от приема пищи.

При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза «СД» достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA_{1c}).

Исследование уровня HbA_{1c} в крови должно проводиться методом, сертифицированным в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованным в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study). Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль).

• **Не рекомендуется** использовать HbA_{1c} для диагностики ГСД.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** проведение ПГТТ между 24-й и 28-й неделями всем беременным женщинам без прегестационного СД, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена в первой половине беременности или не проводилось обследование на ранних сроках беременности для выявления ГСД.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: рекомендованный оптимальный срок для проведения ПГТТ — 24–28 недель, однако он может быть проведен вплоть до 32-й недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода, по данным УЗИ-таблиц, >75 перцентилья, УЗИ-признаки диабетической фетопатии, диспропорциональных размеров плода), но не позднее. В случае выявления признаков макросомии плода, по данным УЗИ плода (размеры плода по данным УЗИ-таблиц >90 перцентилья), на сроке 32 недели и позднее необходимо исследование уровня глюкозы в крови (определение глюкозы венозной плазмы натощак).

ПГТТ — безопасный нагрузочный диагностический тест. Во время беременности в ходе ПГТТ проводится исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы): натощак, через 1 и 2 часа после нагрузки.

Противопоказания к проведению ПГТТ:

- ГСД/манифестный сахарный диабет, установленный до 24-й недели беременности;
- синдром мальабсорбции (синдром резецированного желудка, бариатрические операции, демпинг-синдром);
- рвота, тошнота;
- острое воспалительное или инфекционное заболевание;
- обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- строгий постельный режим в стационаре в связи с акушерскими осложнениями (угроза прерывания

беременности, наложение швов на шейку матки, инфузии в2-адреномиметков (R03AA: Альфа- и бета-адреностимуляторы), профилактика дистресс-синдрома новорожденного).

В этой когорте ПГТТ при необходимости можно провести после расширения двигательной активности, отмены гипергликемических препаратов. После отмены глюкокортикоидов ПГТТ можно провести через 3 дня.

Беременным с бариатрическими операциями в анамнезе диагностика ГСД проводится по результатам исследования уровня глюкозы в крови (венозной плазме) натощак. Данную категорию беременных следует рассматривать как группу максимального риска по развитию ГСД, в связи с чем с самого начала беременности данной категории пациенток следует рекомендовать соблюдение диетических рекомендаций как при ГСД, а с 24-й недели беременности — самоконтроль гликемии с помощью глюкометра.

Интерпретация результатов ПГТТ проводится врачом акушером-гинекологом, врачом-терапевтом, врачом общей практики (семейным врачом), врачом-эндокринологом.

Правила проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)

Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день) как минимум в течение трех дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30–50 г углеводов. Питье воды не запрещается. В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поли-витамины (АТХ-классификация А11ВА), и препараты железа (АТХ-классификация В03А), содержащие углеводы, глюкокортикоиды (АТХ-классификация S01BA), β-адреноблокаторы (АТХ-классификация С07), β-адреномиметики (R03AA: Альфа- и бета-адреностимуляторы) и др.), по возможности, следует принимать после окончания теста.

Этапы выполнения ПГТТ:

- 1-й этап: забор первой пробы плазмы венозной крови натощак;
- 2-й этап: в течение 5 минут выпить раствор декстрозы, состоящий из 75 грамм сухой (ангидрита или безводной) декстрозы, растворенной в 250–300 мл теплой (37–40 °С) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. При использовании декстрозы с действующим веществом Декстрозы моногидрат для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора декстрозы считается началом теста;
- 3-й этап: следующие пробы крови для исследования уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) берутся через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой.

Исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) проводится только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. За-

бор крови производится в холодную вакуумную пробирку, содержащую консерванты фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энтолазы для предотвращения спонтанного гликолиза, и EDTA или цитрат натрия, как антикоагулянты. Пробирка помещается в лед. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится во вторичную пробирку. В этой биологической жидкости (венозная плазма) и производится определение уровня глюкозы.

Таблица 2. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы с целью диагностики ГСД по результатам ПГТТ

Время определения	Концентрация глюкозы венозной плазмы, ммоль/л
Натощак	>5,1, но <7,0
Через 1 час	>10,0
Через 2 часа	Через 2 часа >8,5, но <11,1

В случае первого визита беременной после 24-й недели необходимо исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак до проведения ПГТТ. При исследовании уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак <5,1 ммоль/л необходимо проведение ПГТТ.

На сроке беременности 32 недели и позднее ПГТТ не проводится, необходимо только исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак.

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

• **Рекомендуются** всем беременным пациентам с ГСД консультации профильных врачей-специалистов, в первую очередь врача-офтальмолога, врача-нефролога, врача-кардиолога, при подозрении на развитие осложнений ГСД или течения беременности в целях их контроля и своевременного выявления.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• При наличии жалоб, факторов риска СД2 и результатов исследования, соответствующих категории манифестного (впервые выявленного) СД, **рекомендуется** направление беременной к врачу-эндокринологу, который принимает решение о проведении диагностики СД (см. также соответствующие клинические рекомендации).

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: в случае проведения ПГТТ с целью диагностики СД2 интерпретация результатов теста проводится по нормам для общей популяции. Дальнейшее наблюдение и лечение за беременной осуществляется как за прегестационным СД с обязательной реклассификацией диагноза после родов. По данным ряда исследований, у женщин с диагностированным манифестным сахарным диабетом во время беременности после родов в 40% случаев отмечалась нарушенная толерантность к глюкозе или нормогликемия, что следует интерпретировать как преддиабет и ремиссию СД2 соответственно.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

• **Рекомендуется** использовать междисциплинарный подход (врач-акушер-гинеколог, врач-терапевт/врач-эндокринолог/врач общей практики) к ведению и лечению беременных с ГСД для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.1. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

• **Рекомендуется** модификация образа жизни (изменение режима питания и физической активности) всем беременным с ГСД для профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Диетотерапия с исключением углеводов с высоким гликемическим индексом (ГИ), легко усваиваемых углеводов, трансжиров, с суточным количеством углеводов 175 г или не менее 40% от расчетной суточной калорийности питания под контролем гликемии и кетонных тел в моче всем беременным с ГСД для адекватного обеспечения потребностей матери и плода и профилактики акушерских и перинатальных осложнений. Продукты, содержащие углеводы, распределяются в течение дня на 3 основных приема пищи и 2–3 дополнительных. Каждый прием пищи должен содержать медленно усваиваемые углеводы, белок, моно- и полиненасыщенные жиры, пищевые волокна. Суточное количество пищевых волокон должно быть не менее 28 граммов суммарно из клетчатки, разрешенных овощей, фруктов, листовых салатов, злаковых и отрубей. У беременных с ожирением рекомендовано ограничить насыщенные жиры до 10% от суточного употребления жиров. Ограничение калорийности питания рекомендуется беременным с ожирением по ИМТ до беременности и с патологической прибавкой массы тела во время беременности, но не менее 1800 ккал в сутки для предотвращения кетонурии.

Распределение содержания углеводов в течение дня: завтрак 15–30 г, второй завтрак 15–30 г, обед 30–60 г, полдник 15–45 г, ужин 30–60 г, второй ужин 10–15 г — в среднем 150–175 г углеводов в сутки. Перерыв между приемами пищи — 2,5–3 часа, между последним приемом пищи и первым на следующий день — не более 10 часов. Употребление легко усваиваемых углеводов и углеводов с высоким гликемическим индексом исключается полностью. Для профилактики кетонурии или кетонемии рекомендуется введение дополнительного приема углеводов (12–15 г) перед сном или в ночное время.

При сохраняющейся гипергликемии после завтрака возможно рекомендовать белковожировой завтрак с исключением или минимальным содержанием сложных (или трудно усваиваемых) углеводов.

В качестве сахарозаменителя могут использоваться разрешенные во время беременности сукралоза, стевия, азит.

Дозированные аэробные физические нагрузки не менее 20–50 минут два раза в неделю улучшают показатели гликемии и снижают дозы инсулина. Интенсивность занятий должна быть крайне умеренной.

3.2. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

• **Рекомендуется** проведение ежедневного самоконтроля гликемии до конца беременности всем беременным женщинами с ГСД для оценки компенсации углеводного обмена.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Самоконтроль выполняется пациенткой и включает определение гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров), калиброванных по плазме. Если пациентка находится только на диетотерапии, то самоконтроль гликемии проводится ежедневно утром натощак и через 1 час от начала основных приемов пищи. Если пациентке дополнительно к диетотерапии назначена инсулинотерапия, то самоконтроль гликемии проводится ежедневно от 4 до 8 раз в сутки согласно назначениям лечащего врача: утром натощак, перед основными приемами пищи (для расчета дозы болюсного инсулина (А10АВ: Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения) на прием пищи и коррекцию гипергликемии), через 1 час после начала основных приемов пищи, вечером перед сном, в 03:00 и при плохом самочувствии.

Дополнительный контроль гликемии через 2 часа от начала приема пищи целесообразен в следующих случаях: гастропатия, прием пищи с большим количеством жира и белка, использование инсулина короткого действия (АТХ-классификация А10АВ: Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения); наличие признаков макросомии при нормальном уровне глюкозы крови натощак и через 1 час от начала приема пищи, морбидное ожирение. Целевой уровень гликемии через 2 часа от начала приема пищи менее 6,7 ммоль/л.

Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТР ИСО 15197:2015 (ISO 2013) по аналитической и клинической точности. При уровне глюкозы плазмы <5,6 ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на ±0,8 ммоль/л, при уровне глюкозы плазмы >5,6 ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на ±15%.

Таблица 3. Целевые показатели самоконтроля гликемии

Показатель	Результат
Глюкоза натощак	<5,1 ммоль/л (калиброванный по плазме)
Глюкоза через 1 час после основных приемов пищи (завтрака, обеда, ужина)	<7,0 ммоль/л (калиброванный по плазме)
Глюкоза через 2 часа после основных приемов пищи (завтрака, обеда, ужина)	<6,7 ммоль/л (калиброванный по плазме)

• Для своевременного выявления кетонурии и коррекции питания **рекомендован** контроль кетоновых тел в моче в целях предупреждения развития кетоацидоза.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: определение кетоновых тел в моче по визуальным тест-полоскам (обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом) или по данным лабораторных методов исследования (обнаружение кетоновых тел в моче) необходимо проводить при недостаточном потреблении калорий согласно положению по ведению беременности. Ложноположительные результаты кетонурии по тест-полоскам могут быть связаны с приемом поливитаминов, содержащих рибофлавин, аскорбиновой кислоты**, ограничением жидкости, воспалением мочевыводящих путей. При достаточной калорийности питания и периоде голодания <10 часов целесообразно проведение анализа мочи на кетоновые тела в лаборатории.

• Всем беременным женщинам с ГСД **рекомендовано** вести дневник самоконтроля, в котором фиксируются показатели уровня глюкозы капиллярной крови, особенности питания, время и тип физической активности для адекватной и своевременной оценки эффективности лечения ГСД.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

3.3. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

• **Рекомендуется** инсулиноterapia при невозможности достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии и физической активности) в течение 1–2 недель самоконтроля беременным с ГСД для достижения компенсации углеводного обмена.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: при назначении инсулинотерапии необходимо обучить беременную технике инъекций ЛП инсулина. Для изучения оптимальной техники инъекций у беременных требуются дополнительные исследования.

Возможно использование ЛП инсулина, разрешенных к применению во время беременности.

При назначении инсулинотерапии беременную необходимо направить к врачу-эндокринологу/врачу-терапевту/врачу общей практики. Схема инсулинотерапии и тип ЛП инсулина подбираются индивидуально. Доза варьируется у разных людей из-за разной степени ожирения, этнических характеристик, степени гипергликемии и других демографических критериев.

Поскольку инсулинорезистентность у всех беременных выражена в разной степени, то и потребность в инсулине также у всех разная, рекомендовано дозы ЛП инсулина подбирать индивидуально. Обычной практикой является старт инсулинотерапии с малых доз с дальнейшей титрацией до достижения целевых показателей гликемии.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при превышении допустимого уровня глюкозы в цельной капиллярной крови через 1 час после начала приема пищи — **инициация терапии болюсным инсулином** (А10АВ: Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения). Стартовая доза ультракороткого/короткого ЛП инсулина: 6 Ед перед тем приемом пищи, после которого отмечается повышение уровня глюкозы в капиллярной крови, вводится за 15–20/20–30 минут до приема пищи, сопровождающегося постпрандиальной гипергликемией. Титрация дозы проводится каждые 3–4 дня с увеличением на 1–2 Ед до достижения целевого значения постпрандиальной гликемии. С учетом инсулинорезистентности во второй половине беременности возможно введение ультракороткого ЛП инсулина за 20–30 минут до еды, короткого — за 40–60 минут до еды.

При повышении гликемии натошак — инициация терапии базальным инсулином. Стартовая доза базального ЛП инсулина (АТХ-классификация А10АС: Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги для инъекционного введения) 0,1 Ед/кг массы тела (0,16–0,2 Ед/кг при избыточном весе/ожирении до беременности), вводится однократно перед сном в 22:00–24:00. Титрация дозы проводится каждые 3 дня с увеличением на 2 Ед до достижения целевого значения гликемии натошак.

При выявлении манифестного сахарного диабета — инициация базис-болюсной инсулинотерапии. Стартовая суточная доза ЛП инсулина, 0,4 МЕ/кг веса (0,5 МЕ/кг при избыточном весе/ожирении), распределяется по 50% на базальный и болюсный инсулины (АТХ-классификация А10А: Инсулины и их аналоги). Такие пациентки ведутся, как и женщины с прегестационным сахарным диабетом. Инициация базис-болюсной инсулинотерапии, стартовая доза базального инсулина не менее 0,1 Ед/кг массы тела. Титрация доз инсулина каждые 2–3 дня до достижения целевых показателей гликемии.

Базальный ЛП инсулина (АТХ-классификация А10АС: Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги для инъекционного введения) вводится однократно перед сном в 22:00–24:00.

Болюсный ЛП инсулин (А10АВ: Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения) распределяется на 3 введения за 15–20 минут до основных приемов пищи в пропорциях: 40% перед завтраком и по 30% перед обедом и ужином. Титрация доз проводится под контролем гликемии каждые 3 дня по алгоритмам, представленным выше.

При выявлении ГСД и назначении инсулинотерапии госпитализация в стационар не требуется в отсутствие акушерских осложнений.

• **Рекомендуется** немедленная коррекция питания, дополнительный контроль гликемии через 2 часа от начала приема пищи или непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени или флэш-мониторирование 2-го или 3-го поколения у беременных с ГСД на диете при выявлении по данным УЗИ окружности живота плода >75 перцентиля, признаков диабетической фетопатии с целью выявления возможного смещения пиков гипергликемии при употреблении большого количества жира и белка в пище и рассмотрения вопроса о назначении болюсного ЛП инсулина.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: при дополнительном контроле гликемии через 2 часа от начала приема пищи целевой уровень менее 6,7 ммоль/л.

• **Не рекомендуется** применение пероральных сахароснижающих препаратов беременным с ГСД с целью предупреждения неблагоприятного воздействия данных препаратов на плод.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: если до беременности были назначены бигуаниды (метформин**), то препарат необходимо отменить при выявлении беременности. Прием метформина** в ранние сроки беременности не является показанием к прерыванию беременности.

3.4. НАБЛЮДЕНИЕ

• **Рекомендуется** проводить УЗИ плода в 28–29 недель у беременных с ГСД для выявления диабетической фетопатии, многоводия и нарушений состояния плода.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

• **Рекомендуется** проводить УЗИ плода не реже 1 раза в 4 недели при отсутствии диабетической фетопатии по данным УЗИ в 28–29 недель, а при наличии фетопатии — не реже 1 раза в 3 недели или чаще по показаниям у беременных с ГСД для своевременной корректировки тактики ведения врачом-акушером-гинекологом и врачом-эндокринологом.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

- Комментарии:** УЗИ плода при ГСД должно включать:
- стандартную фетометрию, перцентильную оценку фетометрических параметров и массы плода;
 - доплерометрию фетоплацентарного кровотока (пульсационный индекс в артерии пуповины, средней мозговой артерии, маточных артериях, расчет церебро-плацентарного отношения (ЦПО)) с перцентильной оценкой, при необходимости оценку венозной гемодинамики плода;
 - выявление фенотипических и висцеральных признаков диабетической фетопатии;
 - оценка парафетальных структур: толщины плаценты, количества околоплодных вод.

Диагностика диабетической фетопатии проводится на основании:**1. Выявления асимметричной макросомии**

Комментарии: выделяют два типа макросомии:

- симметричный тип макросомии — конституциональный, генетически детерминированный, не определяется материнским уровнем гликемии и характеризуется пропорциональным увеличением всех фетометрических показателей;
- симметричный тип макросомии наблюдается при диабетической фетопатии. Отмечается увеличение размеров живота более 90 перцентилей для данного гестационного срока при нормальных показателях размеров головки и длины бедра.

2. Выявления ультразвуковых фенотипических признаков диабетической фетопатии:

- толщина подкожно-жировой клетчатки груди и живота > 0,5 см;
- двойной контур головки;
- увеличение буккального индекса более 0,9;
- толщина подкожно-жировой клетчатки шеи > 0,32 см.

Комментарии: данные признаки не стратифицированы и не стандартизированы по срокам беременности, поэтому могут являться неспецифичными. Отдельные признаки (двойной контур головки) могут встречаться при синдромальной патологии, водянке плода, обменных нарушениях, а также при физиологическом течении беременности в конце 3 триместра. В связи с этим важно проводить комплексную клиничко-лабораторную оценку акушерской ситуации и дифференциальную диагностику различных заболеваний у плода.

3. Выявления висцеральных признаков диабетической фетопатии

- гепатомегалия;
- кардиомегалия (увеличение кардиоторакального индекса более 50%).

Комментарии: в российских исследованиях продемонстрировано, что гепатомегалия, двойной контур головки, утолщение подкожно-жировой клетчатки плода обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диабетической фетопатии, однако прогностическая ценность положительного результата у данных показателей остается невысокой.

Целесообразно предоставление информации о формировании макросомии/диабетической фетопатии у плода врачами акушерами-гинекологами врачу-терапевту/врачу-эндокринологу/врачу общей практики при ведении беременных с ГСД для своевременного назначения инсулинотерапии.

• **Рекомендуется** проведение кардиотокографии плода с 32 недель не реже 1 раза в 7–10 дней, с 37 недель — не реже 1 раза в 7 дней или чаще у беременных с ГСД для своевременной диагностики дистресса плода.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

• В случае угрожающих, начавшихся преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек в 24 0/7–33 6/7 недель беременности, а также при наличии клинической целесообразности (плохой гликемический контроль, отсутствие ранее проведенного курса антенатальной профилактики) **рекомендована** профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного глюкокортикоидами (см. клинические рекомендации «Преждевременные роды»). На фоне терапии глюкокортикоидами возможно кратковременное увеличение гликемии, что требует проведения более тщательного самоконтроля и в некоторых случаях — коррекции доз ЛП инсулина.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)**3.5. РОДОРАЗРЕШЕНИЕ**

• **Рекомендуется** определить тактику родоразрешения в 36 недель в зависимости от наличия акушерских

осложнений со стороны матери и плода у беременных с ГСД для оптимальной маршрутизации и своевременной госпитализации.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии

Материнские осложнения:

- гипертензивные осложнения;
- преэклампсия;
- протеинурия, вызванная беременностью.

Осложнения плода:

- макросомия;
- диабетическая фетопатия;
- задержка роста плода;
- нарастающее многоводие;
- дистресс плода.

• **Рекомендуется** родоразрешать не позднее 39 недель, при наличии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД для профилактики материнских и перинатальных осложнений при родоразрешении.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** родоразрешать не позднее 40 6/7-й недели при отсутствии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД для профилактики материнских и перинатальных осложнений при родоразрешении.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: родоразрешение путем кесарева сечения беременных с ГСД проводится по принятым в акушерстве показаниям, а также при наличии диабетической фетопатии при предполагаемой массе плода >4500 г в сроке 38–39 недель беременности при отсутствии неосложненных самопроизвольных родов крупным плодом в анамнезе в связи с риском дистоции плечиков для профилактики родового травматизма матери и плода. Досрочное родоразрешение у беременных с ГСД проводится только по общепринятым в акушерстве показаниям.

• **Рекомендуется** проводить преиндукцию и индукцию родов при ГСД согласно действующим протоколам у беременных с ГСД для предупреждения акушерских осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** проводить непрерывную кардиотокографию плода в родах у женщин с ГСД согласно действующим протоколам (см. клинические рекомендации «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери»).

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** обезболивание родов проводить согласно действующим протоколам у рожениц с ГСД для профилактики осложнений в родах.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• Если беременная перед началом родовой деятельности ввела инсулин пролонгированного действия (А10АЕ: Инсулины длительного действия и их аналоги

для инъекционного введения), в родах возможно развитие клинической или лабораторно подтвержденной гипогликемии. В таких случаях **рекомендован** дополнительный прием легко усваиваемых углеводов (сок, сахар) или внутривенное введение раствора декстрозы**.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• Контроль гликемии в родах (в лаборатории или по портативному глюкометру) необходимо проводить только у беременных, которые получали инсулинотерапию, в режиме 1 раз каждые 2–2,5 часа для своевременной диагностики гипо- и гипергликемии во время родов.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** отмена инсулинотерапии после родов у всех пациенток с ГСД с целью профилактики гипогликемий.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** исследование уровня глюкозы в крови (венозной плазмы) натощак в течение первых двух суток после родов всем женщинам с ГСД с целью уточнения наличия возможного нарушения углеводного обмена.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** проведение ПГТТ через 4–12 недель после родов при уровне глюкозы венозной плазмы натощак <7,0 ммоль/л для реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД) в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: в выписном эпикризе из роддома необходимо указывать сроки проведения ПГТТ после родов. Всем женщинам, перенесшим ГСД, необходимо рекомендовать модификацию образа жизни на этапе планирования беременности.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Специфической медицинской реабилитации пациенткам с ГСД не требуется.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

• **Рекомендуется** модификация образа жизни (коррекция питания и физической активности) у женщин высокого риска по развитию СД2 для профилактики развития СД2 типа в будущем.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: необходимо продолжить наблюдение врачом-эндокринологом пациенток, перенесших ГСД, для профилактики развития СД2. Всем женщинам, имеющим факторы риска СД2, необходимо провести стандартное обследование (см. соответствующие клинические рекомендации) для выявления прегестационного сахарного диабета на этапе планирования беременности, а также рекомендовать модификацию образа жизни на этапе планирования беременности.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Плановая и экстренная госпитализация беременных с ГСД в акушерский стационар осуществляется по общепринятым в акушерстве показаниям.

При наличии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД плановая госпитализация проводится не позднее 38 недель в акушерский стационар 3-го уровня для определения оптимального срока и метода родоразрешения.

При отсутствии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД плановая госпитализация проводится не позднее 40 недель в акушерский стационар 2–3-го уровня для профилактики материнских и перинатальных осложнений при родоразрешении (при отсутствии самопроизвольного развития родовой деятельности в более ранние сроки).

Материнские осложнения:

- гипертензивные осложнения;
- преэклампсия;
- протеинурия, вызванная беременностью.

Осложнения плода:

- макросомия;
- диабетическая фетопатия;
- задержка роста плода;
- нарастающее многоводие, дистресс плода.

ПОКАЗАНИЯ К ВЫПИСКЕ ПАЦИЕНТА ИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Выписка из акушерского стационара пациенток с ГСД осуществляется по акушерским показаниям.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

• Беременным с ГСД **рекомендован** контроль показателей АД на протяжении всей беременности для сво-

временной диагностики и лечения гипертензивных осложнений беременности.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: контроль показателей АД проводится на амбулаторном приеме и при помощи дневника самоконтроля АД (самостоятельное измерение АД пациенткой 2–4 раза в сутки) с последующим предъявлением его врачу при визите.

• Антигипертензивная терапия **рекомендована** при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. в любом сроке беременности в клинике или в офисе (или $\geq 135/85$ мм рт.ст. дома) с целевым ДАД 85 мм рт.ст. в офисе (и САД 110–140 мм рт.ст.) для снижения вероятности развития тяжелой материнской АГ.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: у беременных с исходно низким АД возможно назначить антигипертензивную терапию при АД $> 130/85$ мм рт.ст.

• При хронической АГ, эпизодах повышения АД на амбулаторном приеме, возрастании АД по данным дневника самоконтроля АД, появлении протеинурии, отеков и/или преэклампсии с ранним началом в анамнезе **рекомендовано** проведение суточного мониторирования АД для своевременной диагностики преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии (ГАГ), назначения гипотензивной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

• Беременным с ГСД **рекомендован** еженедельный контроль массы тела для своевременной модификации образа жизни. Для коррекции избыточной прибавки веса следует рекомендовать снижение суточной калорийности рациона (уменьшение объема потребляемой пищи, исключение высококалорийных продуктов из рациона и др.) и увеличение двигательной активности. Диетических рекомендаций при патологической прибавке веса беременным следует придерживаться постоянно.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

Все аффилированные источники литературы представлены по указанной ниже ссылке https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/841_1?ysclid=m5u0laxhxs524276208.

Рукопись получена: 31.01.2025. Одобрена к публикации: 01.02.2025. Опубликовано online: 31.03.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

- *Григорян Ольга Рафаэлевна**, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru
- Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru
- Арбатская Наталья Юрьевна**, к.м.н., доцент [Natalia Y. Arbatskaya, MD, PhD, associate professor]; eLibrary AuthorID: 261815; e-mail: info@pm-clinic.ru
- Аржанова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор [Olga N. Arzhanova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>; eLibrary SPIN: 7910-6039; e-mail: olga_arjanova@mail.ru
- Башмакова Надежда Васильевна**, д.м.н., профессор [Nadezhda V. Bashmakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>; eLibrary SPIN: 9604-0089; AuthorID: 270915; e-mail: bashmakovanv@niiomm.ru
- Боровик Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalya V. Borovik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: borovik1970@yandex.ru
- Бурумкулова Фатима Фархадовна**, д.м.н. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; Researcher ID: HNS-8063-2023; Scopus Author ID: 35787846700; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru
- Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com
- Гринёва Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru
- Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; ResearcherID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru
- Дерябина Елена Геннадьевна**, д.м.н. [Elena G. Deryabina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>; Researcher ID: A-4758-2017; Scopus Author ID: 57191620146; eLibrary SPIN: 4616-5290; e-mail: helen_mic@mail.ru
- Демидова Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор [Irina Yu. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-6795>; AuthorID: 3097036; e-mail: endo2med@mail.ru
- Древал Александр Васильевич**, д.м.н., профессор [Alexander V. Dreval, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>; SPIN-код: 5853-3989; AuthorID: 85017; e-mail: endocrinology-cab@yandex.ru
- Есяян Роза Михайловна**, к.м.н. [Roza M. Esayan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>; SPIN-код: 5888-8360; e-mail: rozaes@mail.ru
- Зазерская Ирина Евгеньевна**, д.м.н. [Irina E. Zazerskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>; eLibrary SPIN: 5683-674; e-mail: zazera@mail.ru
- Ибрагимова Людмила Ибрагимовна**, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com
- Капустин Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Kapustin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>; Researcher ID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260; e-mail: kapustin.roman@gmail.com
- Лукановская Ольга Борисовна** [Olga B. Lukanovskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3865-1290>; e-mail: lukanovskaya@me.com
- Мальгина Галина Борисовна**, д.м.н. [Galina B. Malgina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>; SPIN-код: 5033-1862; AuthorID: 663492; Scopus AuthorID: 56896007900; e-mail: galinamalgina@mail.ru
- Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru
- Петрухин Василий Алексеевич**, д.м.н., профессор [Vasily A. Petrukhin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0460-3047>; eLibrary SPIN: 9236-6783; e-mail: petruhin271058@mail.ru
- Путилова Наталья Викторовна**, д.м.н. [Natalya V. Putilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-5093>; SPIN-код: 9764-1738; e-mail: putilova-1959@mail.ru
- Рагозин Антон Константинович**, к.м.н. [Anton K. Ragozin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-0406>; SPIN-код: 9036-6043; e-mail: rsmu@rsmu.ru
- Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Vikor E. Radzinskiy, MD, PhD, corr.member]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>; SPIN-код: 4507-7510; e-mail: radzinsky@mail.ru
- Серов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор [Vladimir N. Serov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>; e-mail: v_serov@oparina4.ru
- Старцева Надежда Михайловна**, д.м.н. [Nadezhda M. Startseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-2393>; SPIN-код: 3415-3773; e-mail: n.startseva@yahoo.com

Тиселько Алена Викторовна, к.м.н., с.н.с. [Alena V. Tiselko, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 5644-9891; e-mail: alenadoc@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor, corr.member];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; SPIN-код: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна, д.м.н., проф. [Zulfiya S. Khodzhaeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>; eLibrary SPIN: 9714-5970; e-mail: zkhodzhaeva@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; SPIN-код: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., проф. РАН [Roman G. Shmakov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>; eLibrary SPIN: 3804-3269; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н. [Tamara A. Yarygina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6140-1930>;

SPIN-код: 5399-9388; e-mail: tamarayarygina@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., Аржанова О.Н., Башмакова Н.В., Боровик Н.В., Бурумкулова Ф.Ф., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Гринева Е.Н., Дерябина Е.Г., Дедов И.И., Демидова И.Ю., Древал А.В., Есаян Р.М., Зазерская И.Е., Ибрагимова Л.И., Капустин Р.В., Лукановская О.Б., Мальгина Г.Б., Мельниченко Г.А., Петрухин В.А., Путилова Н.В., Рагозин А.К., Радзинский В.Е., Серов В.Н., Старцева Н.М., Тиселько А.В., Фадеев В.В., Ходжаева З.С., Шестакова М.В., Шмаков Р.Г., Ярыгина Т.А. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» Минздрава России. Версия 2024 года // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №1. — С. 12-24. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12758>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Arbatskaya NYu, Arzhanova ON, Bashmakova NV, Borovik NV, Burumkulova FF, Galstyan GR, Grigoryan OR, Grineva EN, Deryabina EG, Dedov II, Demidova IYu, Dreval AV, Esayan RM, Zazerskaya IE, Ibragimova LI, Kapustin RV, Lukanoskaya OB, Malgina GB, Melnichenko GA, Pertukhin VA, Putilova NV, Ragozin AK, Radzinsky VE, Serov VN, Startseva NM, Tisleko AV, Fadeev VV, Khodzhaeva ZS, Shestakova MV, Shmakov RG, Yarygina TA. Clinical recommendations «Gestational diabetes mellitus» of the Russian ministry of Health. Version of the year 2024. *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(1):12-24. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12758>

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОГО ПЕРИОДА



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

¹ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

Анемия — наиболее распространенная проблема здравоохранения, особенно среди женщин. Железодефицит имеется приблизительно у 4 млрд жителей планеты (более 60% населения Земли), а железодефицитная анемия диагностируется среди почти 2 млрд человек. Независимо от возраста чаще других причиной снижения гемоглобина становится дефицит железа и фолиевой кислоты. Системные эффекты анемии любой этиологии способны привести к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Этиология каждого дефицитного состояния может отличаться в различные периоды жизни женщины, но для женщин репродуктивного возраста значимость клинических последствий анемии максимальна, так как неблагоприятные эффекты дефицита не только затрагивают их организм, но и способны влиять на исходы беременности и здоровье новорожденных. Железодефицит является одной из коморбидностей у больных ожирением, что позволяет выделять особый фенотип («железодефицитный») ожирения. Имеются убедительные доказательства патогенетической связи между железодефицитом и наличием системного воспаления, ассоциированного с ожирением. С целью профилактики и коррекции дефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста разработаны и внедрены в практику схемы терапии с применением препаратов железа, фолиевой кислоты, В12 или их комбинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия; латентный дефицит железа; ожирение; подготовка к беременности; ановуляция; бесплодие.

IRON DEFICIENCY STATES IN METABOLICALLY BURDENED WOMEN IN THE PREGRAVID PERIOD

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

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Anemia is the most common health problem, especially among women. Iron deficiency affects approximately 4 billion people on the planet (more than 60% of the world's population), and iron-deficiency anemia is diagnosed in almost 2 billion people. Regardless of age, the most common causes of decreased hemoglobin are iron and folate deficiency. The systemic effects of anemia of any etiology can lead to a significant deterioration in the quality of life of patients. The etiology of each deficiency condition may differ at different periods of a woman's life, but for women of reproductive age, the significance of the clinical consequences of anemia is greatest, since the adverse effects of deficiency not only affect their body, but can also affect pregnancy outcomes and the health of newborns. Iron deficiency is one of the comorbidities in obese patients, which allows us to distinguish a special phenotype («iron deficiency») of obesity. There is convincing evidence of a pathogenetic link between iron deficiency and the presence of systemic inflammation associated with obesity. In order to prevent and correct deficiency conditions in women of reproductive age, treatment regimens using iron, folic acid, B12 or their combinations have been developed and introduced into practice.

KEYWORDS: anemia; latent iron deficiency; obesity; preparation for pregnancy; anovulation; infertility.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В существующих социально-экономических условиях состояние репродуктивного здоровья населения страны остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем, являясь фактором национальной безопасности. Продолжают сохраняться имеющие место в последние годы негативные тенденции в показателях, характеризующих репродуктивное здоровье. Низкий уровень рождаемости и высокий показатель общей смертности населения способствуют снижению уровня воспроизводства населения [8].

В глобальных масштабах от анемии страдают 40% всех детей в возрасте 6–59 месяцев, 37% беременных женщин и 30% женщин в возрасте 15–49 лет [5]. В 2019 г. было посчитано, что вследствие анемии женщины потеряли 50 миллионов лет здоровой жизни по причине инвалидности. Основными причинами анемии были дефицит железа (ДЖ) в рационе питания, талассемия и гемоглобинопатия, а также малярия [6]. По данным статистики, 74% россиян стараются придерживаться ограничений в питании ради здорового образа жизни [4], что приводит к тем или иным нутрициологическим дефицитам, в т.ч. к железодефицитным состояниям. Треть жителей

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



России (33%) признались, что плохо разбираются в том, как нужно питаться, чтобы сохранить и приумножить свое здоровье. При этом каждый четвертый (26%) оценивает свои знания как не очень хорошие, а каждый десятый (7%) — как очень плохие [4].

Этиология каждого дефицитного состояния может отличаться в различные периоды жизни женщины, но для женщин репродуктивного возраста значимость клинических последствий анемии максимальна, так как неблагоприятные эффекты дефицита не только затрагивают их организм, но и способны влиять на исходы беременности и здоровье новорожденных [7].

По результатам профилактических осмотров в РФ ($n=11586$), частота эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста занимает первое место [3]. К настоящему времени накапливается все больше данных о связи ожирения с нарушением метаболизма железа, в частности с ДЖ. Каждое из этих патологических состояний — как ожирение, так и ДЖ, представляют собой серьезную проблему, имеющую не только медицинское, но и социально-экономическое значение в современном обществе.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В отделение эндокринной гинекологии ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ обратилась пациентка 31 года с желанием пройти обследование перед подготовкой к беременности. Жалоб она не предъявляла.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Гинекологический анамнез: менархе — в 13 лет, менструальный цикл установился в течение года, менструации регулярные, через 32 дня по 4–5 дней, умеренные, б/болезненные, в последние 5 лет отмечает удлинение МЦ до 40 дней и более обильные выделения. В анамнезе — одна беременность в 18 лет, аборт. Рост пациентки — 162 см, вес — 90 кг, ИМТ — $34,3 \text{ кг/м}^2$, окружность талии — 92 см. Хронические заболевания: отрицает. Курение: отрицает. Употребляет алкоголь: 1–2 раза в неделю в выходные («жизнь — это ж стресс»). Постоянный прием лекарств/витаминов/БАДов: отрицает. Инструментальные исследования: УЗИ малого таза на 11–13 день менструального цикла; матка — $52 \times 36 \times 48 \text{ мм}$, миометрий однородный, М-эхо — 8 мм, однородный, яичники: слева — $V=9,8 \text{ см}^3$, справа — $V=4,5 \text{ см}^3$, оба с фолликулами, до 7 в срезе, 4–6 мм в диаметре, доминантного фолликула нет; мазок на инфекции, передающиеся половым путем, — без изменений; жидкостная онкоцитология — NILM; УЗИ молочных желез — доброкачественная дисплазия молочных желез BIRADS 2. Данные лабораторных исследований: биохимический анализ крови — глюкоза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, общий белок, кальций общий — в пределах референсных значений, железо сывороточное — 21 мкмоль/л (5,83–34,5), ферритин — 10 нг/мл , 25-ОН-D — 21 нг/мл ; клинический анализ крови: гемоглобин — 123 г/л , цветовой показатель — 0,8 (0,8–1,0), гематокрит — 34% (39–49); пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г безводной глюкозы: натощак — $4,5 \text{ ммоль/л}$, через 2 часа — $8,9 \text{ ммоль/л}$; гормо-

нальный анализ крови в раннюю фолликулярную фазу: ФСГ — 5 ЕД/л, ЛГ — 2,3 ЕД/л, АМГ — 2,3, E2 — 92 пмоль/л (57–227), тестостерон общий — 1,2 нмоль/л (норма), ГСПС — 76 нмоль/л, пролактин и ТТГ — в рамках референсных значений.

Таким образом, пациентка на этапе прекоцепционного периода имеет следующий диагноз: «Доброкачественная дисплазия молочных желез (BIRADS 2). Нарушение толерантности к глюкозе. Ожирение I ст. Латентный дефицит железа. Недостаточность витамина D. Планирование беременности».

Лечение

Пациентке были даны следующие рекомендации:

- 1) рациональное сбалансированное питание, расширение физ. нагрузок, консультация психотерапевта согласно междисциплинарным клиническим рекомендациям «Лечение ожирения и коморбидных состояний», 2021;
- 2) метформин пролонгированного действия согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 11-й выпуск, 2024»;
- 3) колекальциферол согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых», 2022;
- 4) препарат железа (фумарат железа+фолиевая кислота) согласно клиническим рекомендациям «Железодефицитная анемия, 2024»;
- 5) динамическое проведение УЗИ молочных желез на 5–11 дни цикла ежегодно согласно клиническим рекомендациям «Доброкачественная дисплазия молочных желез», 2024;
- 6) прием фолиевой кислоты 1000 мкг в сутки согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 11-й выпуск, 2024» и клиническим рекомендациям «Нормальная беременность», 2023 [13, 14, 22–24].

Исход и результаты последующего наблюдения

Через 6 месяцев на повторной консультации пациентка отметила уменьшение кровянистых выделений во время менструации («все вернулось, как было раньше»), снижение веса, улучшение настроения, увеличение сил и активности в течение дня. Показатели пациентки на повторной консультации:

- вес на момент повторной консультации — 68 кг (ИМТ — $24,6 \text{ кг/м}^2$);
- клинический анализ крови — без значимых изменений;
- биохимический анализ крови: ферритин — 56 нг/мл (из анамнеза: пациентка принимала лекарственный комбинированный препарат железа фумарат железа+фолиевая кислота (Ферретаб) в течение двух месяцев под контролем показателей клинического анализа крови и уровня ферритина в сыворотке крови);
- по данным фолликулометрии — полноценная трансформация эндометрия, желтое тело на 21–22 дни менструального цикла.

Таким образом, пациентка метаболически здорова, компенсирован нутрициологический дефицит по витамину D и железу.

ОБСУЖДЕНИЕ

В России, как и во всем мире, значительное количество (40%) беременностей — незапланированные, при этом доля пар, прошедших прегравидарную подготовку, не превышает 4% [11]. По данным опроса, четверть (24%) респондентов поделились, что беременность в их семье была счастливым сюрпризом, потому что становиться родителями или рожать еще одного ребенка они не планировали [12], а следовательно, прегравидарную подготовку и минимально необходимое обследование перед наступлением беременности они не прошли.

Для клинициста женщина репродуктивного возраста с ожирением 1 степени на этапе прегравидарной подготовки относится к группе риска по целому ряду патологических состояний:

- полигиповитаминоз (согласно протоколу «Нормальная беременность», 2023)
 - витамин D,
 - железо,
 - фолиевая кислота,
 - и др.;
- в связи с ожирением: бесплодие, выкидыши, преждевременные роды, мертворождение, врожденные аномалии и недоношенность, а также высокий риск кесарева сечения, более короткая продолжительность грудного вскармливания, депрессия;
- злоупотребление алкоголем: анемия, снижение овариального резерва, нарушение углеводного обмена;
- ОМК: анемия;
- и др. [13–16].

Алкоголь может действовать на кроветворение на всех уровнях: на предшественники эритролейкотромбопоэза (апластическая анемия); продукцию и чувствительность к ЭПО (почечная анемия, анемия хронических заболеваний — АХЗ); на всасывание железа (железодефицитная анемия — ЖДА); на утилизацию железа костным мозгом (сидеробластная анемия, АХЗ); на действие в костном мозге фолата, В12 (мегалобластная анемия); на мембраны эритроцитов (гемолитическая анемия). ЖДА диагностируется у 1/4 больных алкогольной болезнью и встречается на любой стадии алкоголизма. Из патогенеза можно выделить, что ЖДА характерна для АБ с поражением пищевода, ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь); на поздних стадиях АБ при портальном ЦП причинами ЖДА нередко становятся повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, а также тяжелый синдром мальабсорбции при алкогольном индуративном панкреатите. Всемирная организация здравоохранения призвала женщин детородного возраста прекратить употреблять алкоголь из-за вреда для здоровья, об этом говорится в проекте Глобального плана действий по борьбе с алкоголем на 2022–2030 гг. [17].

Железо — наиболее распространенный микроэлемент в организме человека. Железо имеет решающее значение для:

- транспорта кислорода, эритропоэза,

- играет важную роль во многих биологических процессах, в частности таких, как синтез (дезоксир)рибонуклеиновых кислот (ДНК, РНК), аминокислот, коллагена, стероидов, различных нейротрансмиттеров и белков, участвующих в транспорте электронов, митохондриальном дыхании, клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции экспрессии генов, а также в функционировании иммунной системы, процессах детоксикации и метаболизма лекарственных средств. Железо не синтезируется в организме человека, и его гомеостаз контролируется главным образом за счет поступления железа с пищей, всасывания в кишечнике и механизмов рециркуляции [9].

Частота железодефицита в РФ среди женщин репродуктивного возраста составила 46,1%, в том числе впервые выявленная анемия диагностирована у 32,5% обследованных. Среди железодефицитных состояний наиболее часто встречался латентный дефицит железа — 46,7% обращений, анемия легкой степени тяжести — 34,5%; анемия средней степени тяжести — 18,2%, тяжелая анемия — 0,5% [10]. По сути, эксперты называют анемию «тихой» пандемией неинфекционного генеза.

Еще одна пандемия в мире и РФ — это проблема избыточного веса и ожирения. По данным Росстата, в 2023 г. только 35,7% россиян старше 19 лет не имели никаких проблем с лишним или недостаточным весом. 43,9% — люди с избыточной массой, 18,6% — с ожирением, в абсолютных числах это около 51 и 22 млн человек соответственно. Дефицит массы тела наблюдается у 1,4% россиян [1]. При этом, по данным Минздрава, на учете у врачей в 2023 г. стояло 2,2 млн людей с ожирением, то есть около 10% тех, кто на самом деле имеет слишком большой вес. Но количество людей, которые обращаются с подобной проблемой, с каждым годом растет: если в 2010 г. медики зарегистрировали 228,5 тысячи человек с ожирением, то в 2022-м — уже 419,2 тысячи. Женщин, у которых нет проблем с лишним весом, в России больше, чем мужчин: 39,4 против 30,9%. Женщин с ИМТ, соответствующим ожирению, в России тоже больше: мужчины чаще имеют избыточную массу тела [2].

Существуют убедительные доказательства патогенетической связи между железодефицитом и наличием системного воспаления, ассоциированного с ожирением. Первые сообщения о нарушении показателей обмена железа у подростков с ожирением были сделаны более полувека назад. В настоящее время имеется достаточно оснований считать, что наличие у одного и того же больного ожирения и ЖДА не являются случайным сочетанием двух столь распространенных патологических состояний, а имеют общие патогенетические механизмы: алиментарный дефицит в связи с потреблением продуктов с низким содержанием железа; повышенная потребность в железе у лиц с ожирением в связи с увеличением массы тела и объема крови [18–21].

Имеются многочисленные данные о повышении частоты заболеваний репродуктивной системы и осложнений у беременных с ДЖ:

- наличие ЖДА отягощает течение беременности - возможно развитие преэклампсии, плацентарной недостаточности, слабости родовой деятельности, преждевременных родов, кровотечения;

- увеличивается риск неблагоприятных исходов для плода — задержка внутриутробного роста и развития плода, низкая масса тела новорожденного;
- ДЖ провоцирует гипогалактию и/или сокращает сроки грудного вскармливания с риском анемии у ребенка;
- ДЖ на ранних этапах развития ребенка (возможно, в ассоциации с анемией) связан с нарушением его умственного и психического развития в дальнейшем;
- увеличивается частота гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде;
- повышается риск развития психоэмоциональных нарушений у женщины во время и после беременности. Отмечается статистически значимая разница в показателях тревоги, депрессии и качества сна. Показатели сексуальной функции и удовлетворенности значительно ниже у женщин с ЖДА по сравнению со здоровыми женщинами [25].

ЖДА — фактор риска сексуальной дисфункции (всех компонентов, кроме болевого синдрома). При повышении гемоглобина повышаются показатели сексуальной активности, энергии, улучшаются показатели физического и социального комфорта, а показатели тревоги и депрессии снижаются [26–28].

Латентный железодефицит — это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме при нормальном уровне гемоглобина. Согласно клиническим рекомендациям (2024 г.) по железодефицитным состояниям развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина. Коварство латентного железодефицита в том, что у него нет специфичных симптомов, по которым врач может установить диагноз. Оптимальный уровень ферритина для здорового человека (для женщин в среднем 55–70 мкг/л). Снижение уровня ферритина в крови при нормальных показателях общего анализа крови и говорит о истощении депо железа, то есть о латентном железодефиците [22].

В качестве стартовой терапии, согласно российским клиническим рекомендациям «Железодефицитная анемия» (2024), для профилактики и лечения ЖДА следует применять пероральные формы препаратов железа [22]. Согласно резолюции Совета экспертов «Лечение и профилактика железодефицитных состояний на современном этапе в условиях реальной клинической практики» рекомендованы комбинированные лекарственные препараты железа в сочетании с фолиевой кислотой при лечении железодефицитной анемии и дефицита железа. Терапия комбинированными препаратами железа и фолатов целесообразна у пациентов с ЖДС, находящихся в группе риска развития полидефицитных анемий. Группы риска латентного ДЖ, ЖДА включают женщин репродуктивного возраста, беременных, детей раннего возраста, пожилых людей, лиц с онкологическими заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, хронической сердечной недостаточностью. Факторы, провоцирующие развитие дефицита железа и фолатов, часто комбинируются между собой, именно поэтому дефицит фолиевой кислоты зачастую упускается из виду врачей. Дефицит железа и условия, которые приво-

дят к дефициту железа, способствуют окислительному стрессу, а гипоксическое состояние, вызванное анемией, может усугубить окислительный стресс посредством прооксидантных изменений. К группе высокого риска дефицита фолиевой кислоты относятся пациентки с определенными генотипами, связанными с более высоким риском дефекта нервной трубки (ДНТ), предыдущими беременностями с ДНТ или семейным анамнезом ДНТ, расстройствами мальабсорбции (например, при воспалительном заболевании кишечника, что в РФ является довольно распространенным явлением), ожирением с ИМТ > 35 кг/м², диабетом, проблемами с соблюдением режима и неправильным образом жизни, пациенты, которые принимают противоэпилептические препараты, антагонисты фолиевой кислоты (например, метотрексат, сульфаниламиды), курят, принадлежат к этническим группам высокого риска. У беременных женщин со многими из перечисленных выше состояний уровень фолиевой кислоты не обязательно будет ниже защитного диапазона. Однако их относительная резистентность к фолиевой кислоте требует более высоких доз, до 5 мг/день в течение короткого периода, охватывающего месяцы до беременности и первые 3 месяца беременности [29, 30]. Эксперты FIGO рекомендуют всем фертильным женщинам с ИМТ 30 кг/м² и более доплату 4000 мкг/сут фолиевой кислоты, а при наличии одновременно ожирения и других риск-факторов ДНТ плода — до 5000 мкг/сут. При планировании гестации прием витамина В9 пациенткам с лишним весом необходимо начинать за 1–3 месяца до зачатия и продолжать по меньшей мере до конца I триместра [29, 30, 31].

Добавление фолатов может усилить антиоксидантную защиту и, следовательно, улучшить энергетический обмен, кроветворную функцию, функцию почек. Добавление железа и ФК во время беременности может снизить уровень окислительного стресса и, как следствие, улучшить исход беременности. Таким образом, первоочередными показаниями для назначения комбинированных форм железа с ФК являются лечение и профилактика ЖДС, поскольку ФК служит кофактором для синтеза белковой части гема. Комбинированные препараты железа с фолатами позволяют избежать полипрагмазии и обеспечить эффективность терапии ЖДА и ЛДЖ. Врачи любых специальностей, ведущие прием в амбулаторных условиях, могут назначать комбинированные препараты железа в сочетании с ФК для профилактики и лечения ЖДС согласно стандартам медицинской помощи взрослым по заболеванию «Железодефицитная анемия»: Приказ МЗ РФ от 04.04.2023 №138 Н, утвержденный 16 мая 2023 г. Режим приема и титрация доз могут варьироваться в зависимости от тяжести ЖДС, наличия сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимости (от 50 мг до 150 мг элементарного железа в сутки) [32].

Для лечения железодефицитной анемии в связи с ее длительностью требуются безопасные лекарственные формы: особая роль в лечении ЖДА принадлежит органическим солям железа как более безопасным и физиологичным. Дозы современных препаратов железа не должны быть высокими, исходя из соображения безопасности, предпочтительны формы с замедленным высвобождением для улучшения всасывания [22, 33, 41, 2, 3].

Метаанализ 11 исследований с участием 943 женщин репродуктивного возраста показал, что фуемарат железа представляет собой гораздо более безопасную и эффективную форму железа для терапии ЖДА, чем сульфат железа [35]. Биодоступность фуемарата железа у испытуемых была сопоставимой с сульфатом железа [36]. Прием жидких препаратов железа может вызывать выраженное потемнение поверхности зубов, особенно при употреблении с некоторыми «красящими» продуктами, например, с чаем и кофе. Прием фуемарата железа в форме микрокапсул ассоциировался с менее выраженным окрашиванием эмали зубов по сравнению с приемом сульфата железа в жидкой форме [37–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По заключению доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки В.Н. Прилепской: «Лечение железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы и закономерно снизить материнскую смертность» [41].

Особенно внимательно клиницисты должны относиться к женщинам с железодефицитными состояниями, имеющим не только с гинекологические патологии (например, аномальные/обильные маточные кровотечения, миома матки с субмукозным расположением

узла, эндометриоз), но и с сопутствующие соматические и эндокринные патологии. Для профилактики и лечения дефицитов железа и фолиевой кислоты целесообразно использовать комбинированные лекарственные формы железа и фолиевой кислоты.

Результаты клинических исследований различных превентивных и терапевтических подходов у женщин репродуктивного возраста как основного контингента, подверженного дефицитным состояниям и анемии, призваны помочь врачам в эффективном назначении препаратов железа, фолиевой кислоты, В12 и их комбинации в зависимости от установленной нозологии, тем самым улучшить качество жизни женщин и здоровье новорожденных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики, https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food23/index.html [Federal State Statistics Service, https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food23/index.html]
2. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. — М., 3-46 2023. — 179 с. [Healthcare in Russia. 2023: Statistical Collection/Rosstat. — М., Z-46 2023. — 179 p.]
3. Бондаренко А.С. Роль статуса и взаимоотношения врача и пациентки в профилактике гинекологических заболеваний: Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Волгоград, 2015 [Bondarenko A.S. Role status and relationships between doctor and patient in the prevention of gynecological diseases: Abstract of a dissertation for the degree of candidate of medical sciences. — Volgograd, 2015]
4. Аналитического центра НАФИ, Москва, 2023, <https://nafi.ru/> [Analytical center NAFI, Moscow, 2023, <https://nafi.ru/>]
5. Всемирная организация здравоохранения, 2023, <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia> [World Health Organization, 2023, <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>]
6. Global Health Metrics. Anaemia—Level 1 impairment. *Lancet*. 2019;393
7. Виноградова М.А., Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Бакуридзе Э.М., Рогачевский О.В. Анемия у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — №11. — С. 107–112 [Vinogradova M.A., Fedorova T.A., Strelnikova E.V., Bakuridze E.M., Rogachevsky O.V. Anemia in women of reproductive age // *Obstetrics and Gynecology*. — 2014. — No. 11. — P. 107-112]
8. Арутюнян А.А., Сердюков А.Г. Изучение медико-социального статуса сельских женщин с нарушениями менструального цикла // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №5 [Arutyunyan A.A., Serdyukov A.G. Study of the medical and social status of rural women with menstrual cycle disorders // *Modern Problems of Science and Education*. — 2015. — No. 5]
9. Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общемедицинской практике. // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т.25. — №12. — С.127–134. [Polyakova O.A., Klepikova M.V., Litvinova S.N., Isaakyan Yu.A., Ostroumova O.D. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. // *Preventive medicine*. — 2022. — V.25. — No. 12. — P. 127-134. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202225121127>
10. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. // *Клиническая медицина*. — 2020. — Т.98. — №4. — С.287–293. [Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A. Frequency and characteristics of iron deficiency conditions in women of reproductive age. // *Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 98. — No. 4. — P. 287-293. doi: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-293>
11. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с. [Pregavid preparation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 2.0 / [Collective authors]. — M.: Editorial office of the StatusPraesens journal, 2020. — 128 p.] <https://www.gazeta.ru/social/news/2023/10/13/21492283.shtml>
12. КР «Нормальная беременность», 2023 [Clinical guidelines «Normal pregnancy», Moscow, 2023]
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., 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., Mazurina N.V., Andreeva E.N., et al. Interdisciplinary clinical guidelines «Treatment of obesity and comorbid diseases». // *Obesity and Metabolism*. — 2021. — Vol. 18. — No. 1. — P. 5-99. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
15. КР «Аномальные маточные кровотечения», 2024 [Clinical guidelines «Abnormal uterine bleeding», Moscow, 2024, draft] <https://www.rosmedlib.ru/>
17. Global alcohol action plan 2022-2030 to strengthen implementation of the Global Strategy to Reduce the Harmful Use of Alcohol, First draft, June 2021

18. Seltzer CC, Mayer J. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents. II. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *Am J Clin Nutr.* 1963;13 (6):354-361 doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/13.6.354>
19. Bertinato J, Aroche C, Plouffe LJ, et al. Diet-induced obese rats have higher iron requirements and are more vulnerable to iron deficiency. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):885-895. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0592-9>
20. Ruivard M, Lainé F, Ganz T, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol.* 2009;50(6):1219-1225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.029>
21. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. *Nutrients.* 2014;6(9):3587-3600. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6093587>
22. КР «Железодефицитная анемия», 2024 [Clinical guidelines «Iron deficiency anemia», Moscow, 2024]
23. КР «Дефицит витамина D у взрослых», 2022 [Clinical guidelines «Vitamin D deficiency in adults», Moscow, 2022]
24. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск, 2024 [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th issue, 2024]
25. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т.8. — №4. — С.28-36. [Resolution of the expert council on iron deficiency anemia in women // *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training.* 2020. Vol. 8. — No. 4. — P. 28-36]. doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>
26. Nikzad Z, Iravani M, Abedi P, Shahbazian N, Saki A. The relationship between iron deficiency anemia and sexual function and satisfaction among reproductive-aged Iranian women. *PLoS One.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208485>
27. Asadifard F, Zeighami Mohammadi S, Bahrami Baba Heydari T. Sexual function of women with Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis and factors related to it. *Iran J Reprod Med.* 2013;5(4):204-14
28. Peuranpaää P, Heliövaara-Peippo S, Fraser I, Paavonen J, Hurskainen R. Effects of anemia and iron deficiency on quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(7):654-60. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.12394>
29. Kennedy D, Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012
30. Протокол МАРС «Предгравидарная подготовка», 2023 г. [MARS Protocol "Pregavid preparation", 2023]
31. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(S4). doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5)
32. Резолюция Совета экспертов «Лечение и профилактика железодефицитных состояний на современном этапе в условиях реальной клинической практики. Место комбинированных лекарственных препаратов железа в сочетании с фолиевой кислотой при лечении железодефицитной анемии и дефицита железа» // *Акушерство и гинекология.* — 2023. — №3. — с. 155-162. [Resolution of the Council of Experts "Treatment and Prevention of Iron Deficiency Conditions at the Current Stage in the Context of Real Clinical Practice. The Place of Combined Iron Preparations in Combination with Folic Acid in the Treatment of Iron Deficiency Anemia and Iron Deficiency" // *Obstetrics and Gynecology.* — 2023. — No. 3. — pp. 155-162]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.3.155-162>
33. Ших Е.В., Еременко Н.Н., Пахомова А.Е., Поздняков А.В. Соответствие профиля растворения Ферретаб комп. требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам модифицированного высвобождения: оптимизация биофармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств. // *Фармакология & Фармакотерапия.* — 2024. — №4 [Shikh E.V., Eremenko N.N., Pakhomova A.E., Pozdnyakov A.V. Compliance of the dissolution profile of Ferretab comp. with the requirements for modified release drugs: optimization of biopharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. // *Pharmacology & Pharmacotherapy.* — 2024. — No. 4]
34. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. — Руководство-М: GEOTAR-Медиа, 2019 [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. — Manual-M: GEOTAR-Media, 2019]
35. Торшин И.Ю. и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarata железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. // *Гинекология.* — 2015. — Т.17. — №5. — С.24-31 [Torshin I.Yu. et al. Meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. // *Gynecology.* — 2015. — V.17. — No.5. — P24-31]
36. Harrington M, et al. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(1):20-25. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.185>
37. Kumar A, et al. Drug-induced discoloration of teeth: an updated review. *Clin Pediatr (Phila).* 2012;51(2):181-185. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922811421000>
38. Nordbø H, Eriksen HM, Rølla G, Attramadal A, Solheim H. Iron staining of the acquired enamel pellicle after exposure to tannic acid or chlorhexidine: preliminary report. *Eur J Oral Sci.* 1982;90(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1982.tb01533.x>
39. Prskalo K, et al. Risk Factors Associated with Black Tooth Stain. *Acta Clin Croat.* 2017;56(1):28-35. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.01.05>
40. Christofides A, Asante KP, Schauer C, Sharieff W, Owusu-Agyei S, Zlotkin S. Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial. *Matern Child Nutr.* 2006;2(3):169-180. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2006.00060.x>
41. Прилепская В.Н. Лечение железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы и закономерно снизить материнскую смертность // *Ремедиум.* — 2021. — №1. — С. 33-35 [Prilepskaya V.N. Treatment of iron deficiency conditions in women of reproductive age improves the course of pregnancy and perinatal outcomes and naturally reduces maternal mortality // *Remedium.* — 2021. — No. 1. — P. 33-35.]

Рукопись получена: 10.02.2025. Одобрена к публикации: 11.02.2025. Опубликовано online: 31.03.2025

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>; 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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Железодефицитные состояния у метаболически отягощенных женщин на этапе прегравидарного периода. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №1. — С. 25-31. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12761>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Sheremetyeva EV. Iron deficiency states in metabolically burdened women in the pregravid period. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(1):25-31. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12761>

ГИНЕКОМАСТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ



© С.Х. Эристави^{1*}, Р.В. Роживанов¹, Е.Р. Роживанова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Гинекомастия — доброкачественное увеличение грудных желёз у мужчин, которое может быть физиологическим, патологическим или идиопатическим. Физиологическая гинекомастия может развиваться и у детей в период полового созревания. Патологическая гинекомастия связана с различными эндокринными, генетическими нарушениями, системными заболеваниями, паранеопластическими процессами, или может быть ятрогенной. Частыми причинами патологической гинекомастии являются гипогонадизм, опухоли яичек или надпочечников, вырабатывающие эстрогены, синдромы избытка андрогенов с ароматизацией, андрогенные дефициты, гепатопатия и нефропатия. Чаще всего в основе гинекомастии лежит нарушение баланса между эстрогенами и андрогенами. Известно, что лечение синдромов, вызвавших гинекомастию, зависит от этиологии и патогенеза, но гинекомастия сама по себе устраняется, как правило, хирургически. Использование медикаментозной терапии гинекомастии является обсуждаемым. Возможно, она была бы уместной в случаях гинекомастии, обусловленной нарушением баланса между эстрогенами и андрогенами, при условии начального этапа развития гинекомастии. Основными кандидатами на проведение медикаментозного лечения гинекомастии являются антиэстрогены и ингибиторы ароматазы. Эти аспекты обсуждаются в обзоре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гинекомастия; мужчины; патогенез.

GYNECOMASTIA: PATHOGENESIS AND APPROACHES TO TREATMENT

© Saida Kh. Eristavi^{1*}, Roman V. Rozhivanov¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Gynecomastia is a benign enlargement of the breast glands in men that can be physiologic, pathologic, or idiopathic. Physiologic gynecomastia can occur in children and during puberty. Pathologic gynecomastia is associated with various endocrine, genetic disorders, systemic diseases, paraneoplastic processes, or may be iatrogenic. Common causes of pathologic gynecomastia are hypogonadism, testicular or adrenal tumors producing estrogens, androgen excess syndromes with aromatization, androgen deficiencies, hepatopathy, and nephropathy. Most commonly, the underlying cause of gynecomastia is an imbalance between estrogens and androgens. It is known that the treatment of syndromes causing gynecomastia depends on the etiology and pathogenesis, but gynecomastia itself is eliminated, as a rule, surgically. The use of drug therapy for gynecomastia is debated. It would probably be appropriate in cases of gynecomastia due to an imbalance between estrogens and androgens, given the initial stage of gynecomastia development. The main candidates for drug treatment of gynecomastia are anti-estrogens and aromatase inhibitors. These aspects are discussed in the review.

KEYWORDS: gynecomastia; men; pathogenesis.

Гинекомастия — это доброкачественное разрастание железистой ткани грудной железы у мужчин; она может быть односторонней или двусторонней [1]. Распространенность гинекомастии варьирует от 32 до 65%, в зависимости от возраста обследуемых и критериев, используемых для ее определения [2]. Для гинекомастии характерно три дискретных пика на протяжении всей жизни человека: первый пик наблюдается в младенчестве, второй — в период полового созревания, а третий — у мужчин среднего и пожилого возраста [3]. Гинекомастия в младенческом возрасте — распространенное состояние, которое обычно проходит самостоятельно, как правило, в течение первого года жизни [4]. Гинекомастия пубертатного периода встречается при-

мерно у 50% мальчиков пубертатного возраста и более чем в 90% случаев проходит самостоятельно в течение 24 месяцев [5]. Известно, что распространенность гинекомастии увеличивается с возрастом, и после 30 лет она встречается примерно в 45–50% случаев [6].

ПАТОГЕНЕЗ ГИНЕКОМАСТИИ**Новорожденные и дети**

Гинекомастия развивается у 65–90% новорожденных как возможное последствие внутриутробного влияния эстрогенов, прогестерона и других факторов, тропных к грудным железам, и обычно регрессирует через

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



несколько недель после рождения и полного выведения материнских гормонов из кровообращения новорожденного [7]. Однако гинекомастия у новорожденных может сохраняться или даже появляться вновь в первые месяцы младенчества, в так называемый мини-пубертатный период, когда происходит транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вызывая дисбаланс между концентрациями эстрогенов и андрогенов [8].

Подростки

Распространенность гинекомастии у подростков варьируется от 22 до 69% [9]. Пик распространенности наблюдается в середине пубертатного периода [10], когда происходит всплеск выработки половых гормонов [11]. В подавляющем большинстве случаев эндокринопатию выявить не удается, и гинекомастия проходит в течение 6 месяцев, но может сохраняться и до нескольких лет [2, 12]. Медиана продолжительности пубертатной гинекомастии составляет 1,9 года [10].

Взрослые

Данные о распространенности гинекомастии у взрослых мужчин варьируют в широких пределах, отчасти из-за различных диагностических критериев и выбора исследуемых популяций; по некоторым данным, она достигает 36–57%, особенно среди пожилых людей [13]. Наиболее распространенными причинами являются системные заболевания, медикаментозное лечение, ожирение и эндокринопатии, включая дефицит тестостерона [1, 13]. В зависимости от размера и продолжительности, гинекомастия может регрессировать, если провести лечение основных причин ее развития. Если длительность существования гинекомастии превышает один год, возможно развитие фиброза и гиалинизации, что делает регресс менее вероятным даже при устранении причинного фактора [2, 14]. Точные механизмы, приводящие к развитию гинекомастии, до конца не выяснены, но предполагается, что важную роль играет увеличение соотношения эстрогены/андрогены [15]. Ткань железы содержит рецепторы как для эстрогенов, так и для андрогенов [16]. Эстрогены стимулируют пролиферацию, в то время как андрогены подавляют рост и дифференцировку грудной железы. При гинекомастии может быть выявлен дефицит андрогенов или гиперэстрогения, а также нормальная концентрация обоих половых гормонов, но дисбаланс в соотношении гормонов, что приводит к относительному дефициту андрогенов или относительному избытку эстрогенов [17]. Кроме того, активность рецепторов эстрогенов и андрогенов может изменять чувствительность к гормонам, приводя к гинекомастии [18].

Снижение активности андрогенов может быть следствием первичного или вторичного дефицита тестостерона, но в редких случаях может быть обусловлено и нечувствительностью рецепторов андрогенов. Большая часть андрогенов превращается в эстрогены под действием фермента ароматазы, расположенного в гонадах, жировой ткани и молочной железе [19]. Активность ароматазы повышается при стимуляции лютеинизирую-

щим гормоном (ЛГ), ожирении и употреблении алкоголя, которые являются распространенными причинами гинекомастии [20]. Избыток эстрогенов может быть следствием их повышенной выработки в гонадах, надпочечниках, а также повышенной периферической конверсии андрогенов в эстрогены или приема экзогенных эстрогенов [21]. Отрицательная обратная связь эстрогенов на секрецию ЛГ еще больше усугубляет нарушение баланса эстрогенов и андрогенов и приводит к вторичному дефициту тестостерона. Кроме того, эстрогены повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к еще более низким концентрациям свободного тестостерона. Голодание и значительная потеря веса также связаны с гинекомастией, поскольку могут вызвать вторичный дефицит тестостерона. Поскольку репродуктивная функция считается энергозатратной, организм снижает активность гипоталамо-гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [22]. Этот механизм, называемый «онтогенной регрессией», может привести к развитию гинекомастии [23]. В 10% случаев возможно сочетание нескольких причин гинекомастии [1]. В предложенной в обзоре классификации различные клинические проявления описаны и классифицированы в соответствии с преобладающим эндокринным нарушением, но эти нарушения могут сочетаться.

Первичный дефицит тестостерона

Первичная недостаточность яичек приводит к снижению синтеза тестостерона, что в свою очередь влияет на выработку ЛГ. Повышенная концентрация ЛГ не способна полностью устранить дефицит тестостерона, но увеличивает активность ароматазы, что приводит к изменению соотношения эстрогенов к андрогенам [24]. Причины первичного дефицита тестостерона включают синдром Клайнфельтера, орхит, травмы, опухоли яичек, химиотерапию/радиотерапию, а также редкие ситуации, такие как ферментативные дефекты выработки тестостерона [1].

Вторичный дефицит тестостерона

В таких случаях синтез тестостерона снижается из-за уменьшения секреции гонадотропин-рилизинг гормона, ЛГ или обоих, что приводит к снижению ингибирующего эффекта андрогенов на ткани грудной железы. Причины вторичного дефицита тестостерона включают изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Каллмана), другие генетические дефекты и аденомы гипофиза [1].

Ожирение

При ожирении, с одной стороны, часто развивается дефицит тестостерона вследствие нарушения отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-гонады, а с другой — повышается ароматизация андрогенов в жировой ткани; следовательно, у мужчин с ожирением соотношение эстрогены/андрогены повышено [19, 25, 26]. Кроме того, повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие метаболических изменений

и дисфункции гонадотропин-гонадной оси [27]. Известно, что для тестостерона характерна циркадная выработка, и увеличение его уровня в сыворотке крови связано с фазами сна. Обструктивное апноэ во сне, характеризующееся периодической гипоксией и фрагментацией сна, часто встречается у лиц с ожирением, особенно морбидным, и может способствовать снижению уровня тестостерона как вследствие гипоксии, так и через подавление выработки гонадотропинов и, соответственно, снижение активности клеток Лейдига [28].

Гиперпролактинемия

Считается, что пролактин сам по себе не вызывает гинекомастию, тем не менее рецепторы пролактина также были обнаружены в тканях мужской грудной железы, и их стимуляция может способствовать развитию гинекомастии [29]. Причины гиперпролактинемии включают аденомы гипофиза, другие поражения sellarной области, вызывающие разрушение гипоталамо-гипофизарного дофаминергического пути (так называемый эффект стебля), снижение клиренса пролактина вследствие почечных заболеваний или лекарственно-индуцированную гиперпролактинемия [1].

Гипертиреоз и гипотиреоз

Гинекомастия отмечается у 40% и более мужчин с гипертиреозом [30]. Увеличение гормонов щитовидной железы приводит к увеличению выработки ГСПГ, что, в свою очередь, увеличивает связывание тестостерона. Следовательно, секреция ЛГ увеличивается, чтобы поддерживать концентрацию свободного тестостерона на стабильном уровне. Однако такая реакция способствует ароматизации андрогенов в эстрогены, что в конечном счёте нарушает отношение уровня эстрогенов к уровню тестостерона [24]. О наличии гинекомастии сообщалось и при гипотиреозном состоянии. В этом случае патогенетические механизмы включают снижение концентрации тестостерона и сопутствующего повышения пролактина [31].

Опухоли из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига — это доброкачественные опухоли яичек, секретирующие избыточное количество тестостерона и эстрадиола. В жировой ткани тестостерон подвергается ароматизации и превращается в эстрадиол, который имеет более низкое сродство к ГСПГ по сравнению с тестостероном, что приводит к увеличению соотношения: эстрогены/андрогены [32].

Рак половых клеток

Злокачественные опухоли половых клеток (тестикулярные или внетестикулярные), особенно содержащие компоненты хориокарциномы, могут приводить к развитию гинекомастии. Компоненты хориокарциномы выделяют хорионический гонадотропин (ХГ), который стимулирует клетки Лейдига. Эта стимуляция приводит к повышению синтеза тестостерона и повышению активности ароматазы, а далее — к относительному увеличению концентрации эстрогенов [24].

Опухоли надпочечников

Опухоли надпочечников, в основном карциномы, могут выделять как эстрогены, так и большое количество надпочечниковых андрогенов, которые ароматизируются в эстрогены. В этом случае гинекомастия обычно возникает резко и быстро прогрессирует [33].

Заболевание почек

Как гонадная, так и гипоталамическая/гипофизарная дисфункция может быть вызвана заболеванием почек, приводящим к дефициту тестостерона [34]. Кроме того, хроническая почечная недостаточность обычно ассоциируется с гиперпролактинемией, что является комбинированным результатом нарушения работы гипофиза, снижения почечного клиренса и может усугубляться лекарственными препаратами [35].

Заболевания печени

Гинекомастия часто встречается у пациентов с циррозом печени [36]. В ее развитии могут быть задействованы несколько механизмов: повышение концентрации ГСПГ, приводящее к снижению свободного тестостерона, увеличение печеночной ароматизации тестостерона до эстрогенов и применение лекарственных препаратов при циррозе печени с антиандрогенным действием [36].

Злоупотребление алкоголем

Хроническое злоупотребление алкоголем ассоциируется с дефицитом тестостерона и гинекомастией, независимо от вовлечения печени [37]. Возможное развитие алкогольной болезни печени еще больше усугубляет клиническую картину.

Синдром повторного кормления

Во время голодания или тяжелой болезни постепенно развивается вторичный дефицит тестостерона. Однако концентрация эстрогенов остается относительно стабильной благодаря сохранению надпочечниковых предшественников. Возвращение к здоровому питанию приводит к повторной активации оси гипоталамус-гипофиз-гонады по аналогии с половым созреванием, что может сопровождаться гинекомастией [22].

Генетические и рецепторные нарушения

Увеличение количества повторов CAG в андрогеновом рецепторе может способствовать развитию гинекомастии [18]. Синдром избытка ароматазы — редкое аутосомно-доминантное расстройство, связанное с избыточной экспрессией гена *CYP19A1*, который кодирует ароматазу P-450, способствующую превращению андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, также приводит к гинекомастии [38]. Синдром нечувствительности к андрогенам, при котором генетический дефект в рецепторах андрогенов приводит к снижению чувствительности к тестостерону, обуславливает гинекомастию, которая развивается у большинства пациентов в период

полового созревания и не регрессирует [18]. Случаи гинекомастии (часто односторонней) также могут наблюдаться у подростков с нейрофиброматозом Реклингхаузена, это связано с появлением узловатых образований в тканях молочной железы [39].

Гинекомастия, вызванная лекарственными препаратами

Широкий спектр лекарственных препаратов ассоциируется с гинекомастией [39]. Использование анаболических стероидов часто встречается у спортсменов, а также в бодибилдинге; распространенность злоупотребления анаболиками среди мужчин составляет 6,4% [40]. Более того, 15% пищевых добавок содержат запрещенные анаболические стероиды, не заявленные на этикетке [41]. Воздействие эстрогеноподобных химических веществ или фитоэстрогенов также следует учитывать [42]. Некоторые препараты повышают риск развития гинекомастии за счет эстрогенных свойств (например, сердечные гликозиды), другие усиливают выработку эстрогенов или препятствуют биосинтезу, действию или метаболизму андрогенов (например, ингибиторы 5 α -редуктазы, применяемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона — при раке простаты) [43].

Таким образом, наряду с изучением анамнеза пациентов базовая оценка факторов патогенеза должна включать тестостерон, эстрадиол, ГСПГ, ЛГ, тиреотропный гормон, пролактин, ХГ, альфафетопротеин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, билирубин. Повышенная концентрация гонадотропинов в сочетании с низкой концентрацией тестостерона указывают на первичный дефицит тестостерона. Высокая концентрация ЛГ при наличии нормального тестостерона также может вызывать гинекомастию из-за ароматазостимулирующего эффекта ЛГ [24]. В случаях тестикулярной или эктопической продукции ХГ концентрация тестостерона обычно высока, а концентрация ЛГ подавлена [32]. В дополнение к измерению ГСПГ и общего тестостерона в сомнительных случаях следует проводить оценку свободного тестостерона [44]. Иногда недостаточно сделать вывод о гормональных нарушениях на основании того, находятся ли отдельные гормоны в пределах референсного диапазона. Например, эстрадиол может быть на высшей границе нормы, а тестостерон — на низшей, но соотношение повышено, что может обуславливать гинекомастию [15].

ЛЕЧЕНИЕ ГИНЕКОМАСТИИ

В случаях гинекомастии пубертатного периода или гинекомастии зрелого возраста с нормальными результатами физикальных, биохимических и гормональных исследований существует большая вероятность того, что гинекомастия исчезнет спонтанно, особенно если возникла недавно [1].

Любой патогенетический фактор развития гинекомастии должен быть устранен, если это возможно (например, восполнение тестостерона при дефиците тестостерона, а также лечение гипертиреоза или гиперпролактинемии). Если есть подозрение, что причиной является лекарственный препарат, то по возможности

следует изменить или прекратить его прием. В случае злоупотребления анаболическими стероидами однозначно следует прекратить их прием [1].

Лечение препаратами тестостерона эффективно только у пациентов с доказанным дефицитом тестостерона, а у эугонадных мужчин оно может ухудшить состояние из-за усиленной ароматизации тестостерона [44].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, такие как тамоксифен, ралоксифен и кломифен, или ингибиторы ароматазы, были опробованы в лечении идиопатической гинекомастии [45]. Тамоксифен применялся при гинекомастии в период полового созревания с частичным эффектом у подавляющего большинства наблюдаемых (90%), но регрессия гинекомастии отмечалась в менее чем 10% случаев [46]. У взрослых тамоксифен снижал отек железистой ткани, но ни у одного пациента не было отмечено полной ремиссии гинекомастии [47]. Проблемой использования селективных модуляторов эстрогенных рецепторов является наличие как антагонистического, так и агонистического действия — вредного при гинекомастии. Такие эффекты объясняются тем, что для присоединения к эстрогенному рецептору лиганд должен принять специфическую конформацию. Комплексы лиганда и эстрогенного рецептора, связывающиеся с определенными участками генома, выступают в роли коактиваторов или корепрессоров, а структура корегуляторов в разных тканях различны [38]. Кроме того, негативный эффект может также быть обусловлен рацемическим характером действующего вещества препарата. Так, например, кломифен представляет собой комбинацию двух изоформ — энкломифена и зукломифена — и проявляет как агонистические, так и антагонистические эстрогенные свойства [41].

В случаях повышенной активности ароматазы как таковой, которую можно определить по наличию повышенных концентраций эстрогенов, лечение гинекомастии ингибиторами ароматазы может рассматриваться как альтернатива хирургическому [48]. Блокаторы ароматазы, точнее ее инактиваторы и ингибиторы, были созданы как противоопухолевые препараты и обычно применяются в терапии злокачественных новообразований молочной железы у женщин, преимущественно с высокой активностью эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани [21]. К препаратам этого класса относят аминоглутетимид (ориметен, мамомит, тестолактон, анастрозол, летрозол, экземестан, форместан и др). В клинических условиях использование ингибиторов ароматазы, предотвращая накопление эстрогенов, снижает интенсивность клеточного деления, а также может воздействовать на первичные стадии опухолевого процесса. По механизму действия представители этого класса антиэстрогенных препаратов делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и «суицидные», необратимо связывающиеся с активными центрами ароматазы. Последние имеют исключительно стероидную структуру, а конкурентные ингибиторы ароматазы могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные препараты, в свою очередь, могут обладать как селективным (блокируют только ароматазу), так и неселективным действием (угнетают синтез других гормонов, кроме эстрогенов, в частности глюко- и минералокортикоидов). Их основной фармакологический эффект

связан с полной блокадой ферментативного комплекса ароматазы и превращением тестостерона в эстрогены [48]. Использование антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы не рекомендуется для лечения гинекомастии, за исключением случаев с выраженным болевым синдромом и на ранней стадии заболевания [1].

На средних и поздних стадиях заболевания основным методом лечения гинекомастии является хирургический [49]. Классическим хирургическим методом является подкожная мастэктомия с сохранением сосков [50]. Но не все пациенты нуждаются в применении этого метода. При выраженной гинекомастии часто требуется резекция кожи в сочетании с транспозицией сосково-ареолярного комплекса. Наиболее частыми хирургическими осложнениями являются онемение соска и прикрепление ареолы к грудной мышце [51]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о связи гинекомастии с депрессией, тревогой, низкой самооценкой и дисморфофобией, что в итоге ограничивает физическую и социальную активность [52]. Когда гинекомастия даже при небольшой выраженности вызывает косметический и психологический дистресс, хирургическое лечение полностью оправдано [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по этиологии и патогенезу гинекомастии свидетельствуют о значительном прогрессе

в отношении изучения данной проблемы, оставляя место для выявления ее новых клинико-лабораторных особенностей. Вместе с тем данные по эффективности и целесообразности медикаментозной терапии гинекомастии требуют уточнения, что открывает для специалистов в изучении данной проблемы новые рубежи для научной деятельности.

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. Эристави С.Х. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Роживанов Р.В. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Роживанова Е.Р. — существенный вклад в получение и анализ данных; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

- Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):555-566. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0643>
- Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1229-1237. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc070677>
- Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(2):338-40. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-2-338>
- Jerome ML, Valcarce V, Lach L, et al. Infant body composition: A comprehensive overview of assessment techniques, nutrition factors, and health outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2023;38 Suppl 2(Suppl 2):S7-S27. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.11059>
- Валеева Ф.В., Шарипова Ю.У., Газизова Г.Р., и др. Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т.19. — №52. — С. 30–39. [Valeyeva FV, Sharipova YuU, Gazizova GR. Gynecomastia in Men: Causes, Diagnosis, Treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(52):30–39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-52-30-39>
- Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7(6):778-793. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
- Nachtigall C. Verlaufsbeobachtungen über die physiologische Brustdrüsenschwellung der Neugeborenen [Progress observations on physiological swelling of the breast in newborn infants]. *Monatsschr Kinderheilkd (1902)*. 1965;113(8):497-498
- Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, et al. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(5):305-311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2010.03.002>
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr*. 1990;116(3):450-455. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82843-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82843-4)
- Mieritz MG, Rakét LL, Hagen CP, et al. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3752-3759. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2836>
- Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):197-203. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283535614>
- Lee KO, Chua DY, Cheah JS. Oestrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;32(1):101-105. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03755.x>
- Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, et al. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol*. 1994;21(6):579-587. doi: <https://doi.org/10.1080/03014469400003582>
- Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol*. 1972;57(4):431-437. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/57.4.431>
- Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia — pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(11):684-698. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.139>
- Kanhai RC, Hage JJ, van Diest PJ, et al. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):74-80. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-200001000-00009>
- Rocheftort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacol Ther*. 1983;23(2):193-216. doi: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(83\)90013-x](https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90013-x)
- Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, et al. A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynecomastia. *Arch Dis Child*. 2012;97(5):403-409. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300584>

19. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997;48(3):95-102. doi: <https://doi.org/10.1159/000185497>
20. Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 6):596-607. doi: <https://doi.org/10.1258/0004563011900993>
21. Sasano H, Kimura M, Shizawa S, et al. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3063-3067. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768875>
22. Sattin RW, Roisin A, Kafriksen ME, et al. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984;99(5):504-510
23. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1984;77(4):633-638. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90353-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90353-x)
24. Forest MG, Lecoq A, Saez JM. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. II. Plasma 17 alpha-hydroxyprogesterone, delta4-androstenedione, estrone, and 17 beta-estradiol: evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes implicated in steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(2):284-291. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-49-2-284>
25. Vargatu I. Williams textbook of endocrinology. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2016;12(1):113. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.113>
26. Boddi V, Barbaro V, McNiiven P, Maggi M, Rotella CM. Present and future association between obesity and hypogonadism in Italian male. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2014;86(1):26. doi: <https://doi.org/10.4081/aiua.2014.1.26>
27. Leisegang K, Bouic PJ, et al. Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:34. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-34>
28. Kim SD, Cho KS. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health.* 2019;37(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>
29. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, et al. Prolactin receptor expression in gynaecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology.* 2008;53(1):56-61. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03059.x>
30. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(5):798-802. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-5-798>
31. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31(5):702-755. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
32. Bercovici JP, Tater D, Khoury S, et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: hormonal effects of an estrogen-producing tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(6):1291-1296. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-6-1291>
33. Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2012;106(5):586-594. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.23112>
34. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012;25(1):31-42. doi: <https://doi.org/10.5301/JN.2011.8481>
35. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(4):245-249. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(85\)80181-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(85)80181-5)
36. Maruyama Y, Adachi Y, Aoki N, et al. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26(4):435-439. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02782811>
37. Castilla-García A, Santolaria-Fernández FJ, González-Reimers CE, et al. Alcohol-induced hypogonadism: reversal after ethanol withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1987;20(3):255-260. doi: [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(87\)90035-4](https://doi.org/10.1016/0376-8716(87)90035-4)
38. Касьянова Ю.В., Черняк И.Ю., Воронина И.К., и др. Клинический случай синдрома избытка ароматазы, связанный с дупликацией 15Q21.2. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2020. — Т.66. — №2. — С.79-84. [Kasyanova YuV, Chernyak IYu, Voronina IK, et al. A clinical case of aromatase excess syndrome associated with 15Q21.2 duplication. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):79-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12446>
39. Nuttall FQ, Warriier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(5):569-578. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1835-x>
40. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47-R58. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>
41. Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med.* 2014;48(10):820-826. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093526>
42. Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med.* 2007;356(5):479-485. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064725>
43. Alesini D, Iacovelli R, Palazzo A, et al. Multimodality treatment of gynecomastia in patients receiving antiandrogen therapy for prostate cancer in the era of abiraterone acetate and new antiandrogen molecules. *Oncology.* 2013;84(2):92-99. doi: <https://doi.org/10.1159/000343821>
44. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
45. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004;145(1):71-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.057>
46. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health.* 2003;15(4):359-363. doi: <https://doi.org/10.1515/ijamh.2003.15.4.359>
47. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast.* 2004;13(1):61-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.10.005>
48. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(2):315-324. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060315>
49. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., и др. Гинекомастия // *Эндокринная хирургия.* — 2012. — №1. — С.18-23. [Bel'cevic DG, Vanushko VE, Kuznecov NS, i dr. Ginekomastiya // *Endokrinnyaya hirurgiya.* 2012;1:18-23 (In Russ.)]
50. Webster MH. Plastic surgery of the breast. *Practitioner.* 1980;224(1342):406-408
51. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, et al. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J.* 2011;17(3):246-255. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01080.x>
52. Ordaz DL, Thompson JK. Gynecomastia and psychological functioning: A review of the literature. *Body Image.* 2015;15:141-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2015.08.004>

Рукопись получена: 23.12.2024. Одобрена к публикации: 25.12.2024. Опубликовано online: 31.03.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эристави Саида Хачимовна [Saida Kh. Eristavi, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-9836>; SPIN-код: 3254-1703; e-mail: eristaavi@gmail.com.

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Роживанова Екатерина Романовна [Ekaterina R. Rozhivanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; SPIN-код: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.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. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эристави С.Х., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Гинекомастия: патогенез и подходы к лечебной тактике // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №1. — С. 32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12752>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eristavi SK, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Gynecomastia: pathogenesis and approaches to treatment. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12752>

