РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

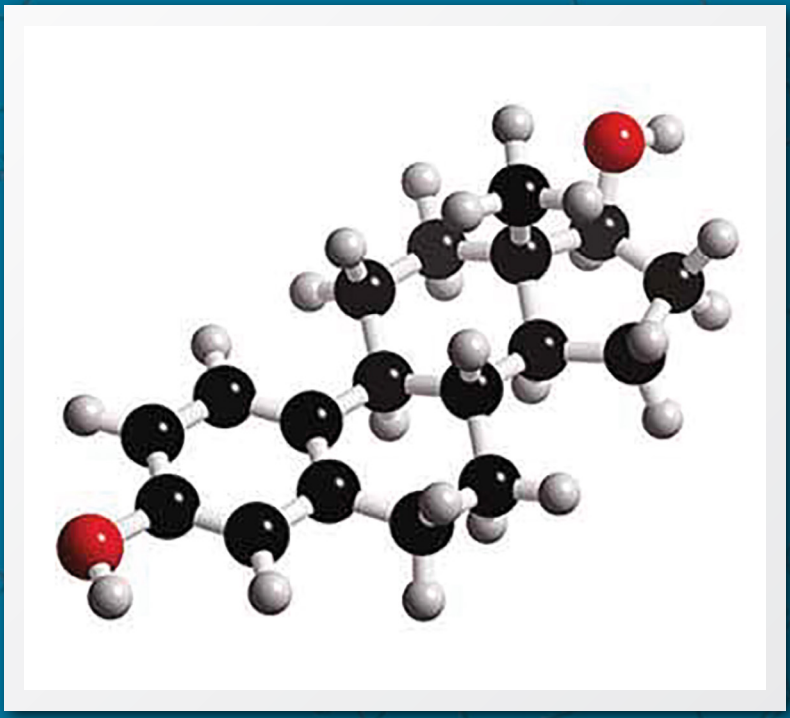
ЭНЦ | ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 4, №2 Июнь 2025



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

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 7

И.И. Бармина

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ» МИНЗДРАВА РОССИИ. ВЕРСИЯ 2024 ГОДА

И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, Е.Н. Андреева, М.Б. Анциферов, Т.П. Бардымова, Н.С. Бордан, Г.Р. Вагапова, А.Р. Волкова, Н.И. Волкова, А.П. Волынкина, Е.С. Вьючнова, Т.Ю. Демидова, Ф.Х. Дзгоева, Т.П. Киселева, И.В. Маев, Т.Н. Маркова, А.Е. Неймарк, О.Д. Остроумова, Т.И. Романцова, Л.А. Руяткина, Л.А. Суплотова, Ю.Ш. Халимов, Б.Б. Хациев, Е.А. Шестакова, Ю.И. Яшков

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

Е.В. Морозова, Р.В. Роживанов, Е.Р. Роживанова, К.Е. Гайдайчук, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

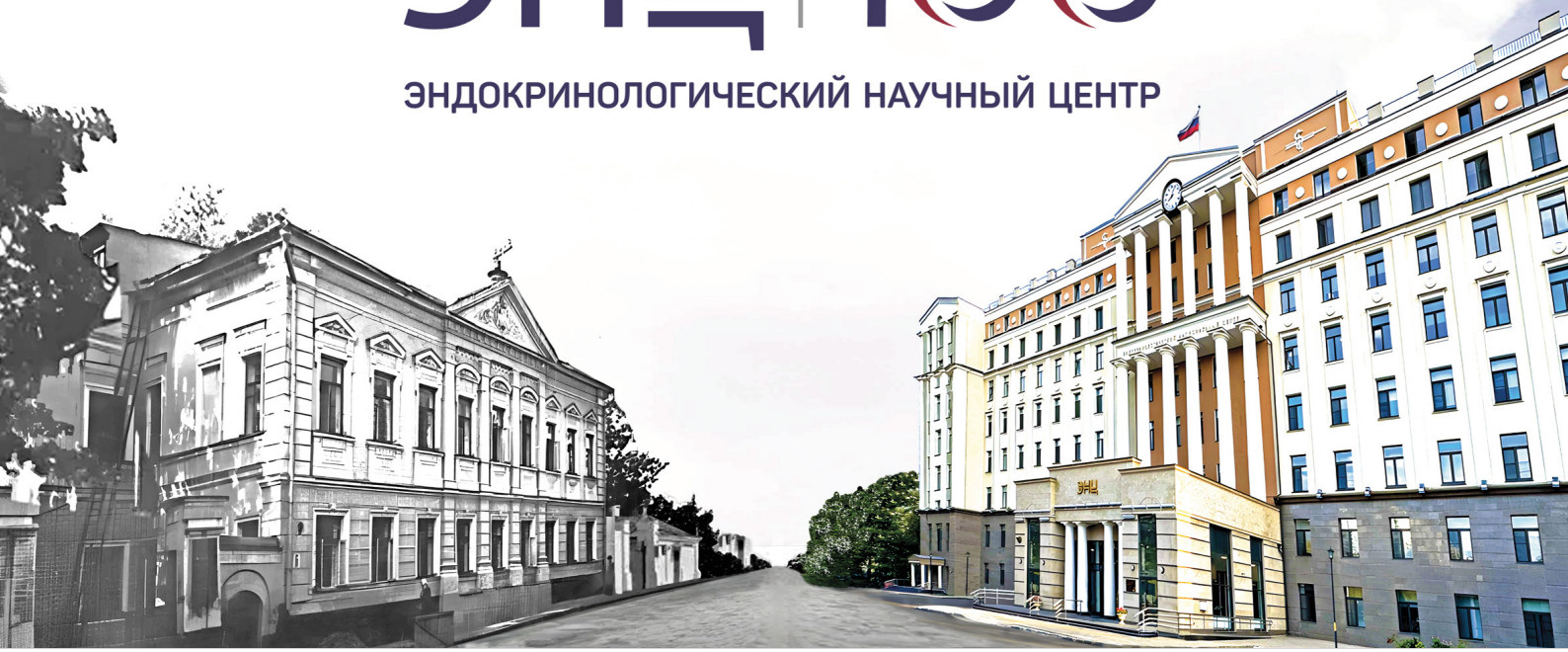
МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

А.Ф. Веснина, Е.Н. Андреева, Ж.А. Ужегова

www.vrz-endojournals.ru

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.

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

Вестник репродуктивного здоровья

Том 4, №2 **Июнь** **2025**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

- Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» 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 09.06.2025 г.
Подписано в печать 30.06.2025 г.
Печать офсетная
Тираж 4000 экз.

Свидетельство о регистрации средств массовой информации ПИ № ФС-7726540

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе

© ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» им. акад. И.И. Дедова Минздрава России, ОО РАЭ, 2025

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

FOUNDERS & PUBLISHER
- Endocrinology Research Centre,
- Russian Association of Endocrinologists

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

Bulletin of Reproductive Health

Vol. 4 Issue 2 **June** **2025**

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

EDITOR-IN-CHIEF
Elena N. ANDREEVA, MD, PhD, ScD, Professor, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHEIF
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

© Endocrinology Research Centre, 2025

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НОВОСТИ		NEWS
И.И. Бармина ***НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 7***	***5***	Barmina I.I. ***REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 7***
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		**CLINICAL GUIDELINES**
И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, Е.Н. Андреева, М.Б. Анциферов, Т.П. Бардымова, Н.С. Бордан, Г.Р. Вагапова, А.Р. Волкова, Н.И. Волкова, А.П. Волынкина, Е.С. Вьючнова, Т.Ю. Демидова, Ф.Х. Дзгоева, Т.П. Киселева, И.В. Маев, Т.Н. Маркова, А.Е. Неймарк, О.Д. Остроумова, Т.И. Романцова, Л.А. Руяткина, Л.А. Суплотова, Ю.Ш. Халимов, Б.Б. Хациев, Е.А. Шестакова, Ю.И. Яшков ***КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ» МИНЗДРАВА РОССИИ. ВЕРСИЯ 2024 ГОДА***	***14***	Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Bordan N.S., Vagapova G.R., Volkova A.R., Volkova N.I., Volynkina A.P., Vyuchnova E.S., Demidova T.Y., Dzgoeva F.K., Kiseleva T.P., Maev I.V., Markova T.N., Neymark A.E., Ostroumova O.D., Romantsova T.I., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Khalimov Y.S., Khatsiev B.B., Shestakova E.A., Yashkov Y.I. ***CLINICAL RECOMMENDATIONS «GESTATIONAL DIABETES MELLITUS» OF THE RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH. VERSION OF THE YEAR 2024***
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		**REVIEWS**
Е.В. Морозова, Р.В. Роживанов, Е.Р. Роживанова, К.Е. Гайдайчук, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ***ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ***	***31***	Morozova E.V., Rozhivanov R.V., Rozhivanova E.R., Gaidaichuk K.E., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. ***FEATURES OF HYPOGONADISM IN MEN WITH OBESITY***
А.Ф. Веснина, Е.Н. Андреева, Ж.А. Ужегова ***МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ***	***37***	Vesnina A.F., Andreeva E.N., Uzhegova Z.A. ***MAMMARY GLAND: FOCUS ON METABOLIC HEALTH***

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 7

© И.И. Бармина*

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

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

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

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 7

© Irina I. Barmina*

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

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

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

РАЗДЕЛ 1. ИССЛЕДОВАНИЕ CONARTAS

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

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

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

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

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

В исследовании участвовали 7 747 637 детей, рожденных в Дании (в период с 1994 по 2014 гг.), Финляндии (с 1990 по 2014 гг.), Норвегии (с 1984 по 2015 гг.) и Швеции (с 1987 по 2015 гг.). Из них 171 735 детей были зачаты с помощью ВРТ.

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025
Received: 15.05.2025. Accepted: 16.05.2025.

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

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

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

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

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

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

Настоящее исследование, базирующееся на данных регистров, выявляет статистически значимую тенденцию к повышенному риску нарушений полового созревания у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Однако, учитывая сложность патогенеза бесплодия и механизмов регуляции полового созревания, а также стремительное развитие ВРТ с появлением новых методик и протоколов, вопрос изучения влияния репродуктивных технологий на последующее половое развитие остается актуальным.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В общей сложности 1033 женщины в возрасте от 20 до 49 лет прошли обследование. Гинеколог (72,3%), за которым следует врач общей практики (63,3%), были основными источниками информации о планировании зачатия, беременности и послеродовом уходе за женщинами с детьми. Только около половины из этих женщин (51,4%) посещали врача для консультирования по вопросу подготовки к беременности в среднем за 6 месяцев до ее наступления. Более 80% женщин (84%) принимали витаминные добавки в соответствии с рекомендациями врача во время предыдущей беременности, а 2/3 (65%) делали это более трех месяцев. Среди тех, кто принимал фолиевую кислоту, этот показатель составил 76,9%. Фолиевая кислота была наиболее часто используемой добавкой (87%), за ней следовали железо (66%), йод (25%), витамин D (13%) и другие (16%). Большинство женщин (96,1%) не имели в анамнезе врожденных аномалий плода или младенца. После родов, несмотря на то что большинство женщин посещали врача общей практики или гинеколога (91,7%), только 35,6% использовали послеродовые добавки, в основном железо (34,5%), а также фолиевую кислоту (17,3%) и другие (йод, витамин D и другие; 37,7%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Качество доказательств, лежащих в основе рекомендаций, классифицируется как очень низкое (⊕○○○), низкое (⊕⊕○○), умеренное (⊕⊕⊕○) и сильное (⊕⊕⊕⊕).

Диагностика и генетика

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

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

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

Р 1.9. Мы рекомендуем, чтобы при включении половых хромосом в неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) консультирование включало информацию о клинической валидности/эффективности (⊕⊕⊕○).

Р 1.10. Если НИПТ указывает на высокий риск развития СТ, мы рекомендуем провести тщательное недирективное генетическое консультирование (обоснованное принятие решений) (⊕⊕⊕○).

Р 1.11. Если НИПТ указывает на высокий риск развития СТ, мы рекомендуем провести подробное ультразвуковое исследование и предложить инвазивное диагностическое тестирование (⊕⊕⊕○).

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

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

Р 1.14. Мы рекомендуем проводить скрининг материала Y-хромосомы методом ПЦР или другим молекулярным методом у лиц с СТ с кариотипом 45,X и признаками вирилизации (⊕⊕○○).

Р 1.15. Мы предлагаем рассмотреть этические вопросы, фенотипическую изменчивость, методологические ограничения и возможность соответствующего генетического консультирования до принятия на вооружение платформ скрининга новорожденных, которые выявляют СТ (⊕○○○).

Нарушения роста и их лечение

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

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

Р 2.6. Мы рекомендуем не добавлять препараты эстрогенов в очень низких дозах в препубертатные годы для стимулирования роста (⊕⊕○○).

Половое созревание и лечение половыми гормонами

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

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

Р 3.3. У лиц с более поздним диагнозом (>12 лет), которые имеют низкий рост и остаточный потенциал роста, мы предлагаем начать лечение низкой дозой 17β-эстрадиола (Е2) одновременно с ГР (⊕○○○).

Р 3.4. По возможности мы предлагаем использовать трансдермальные формы эстрадиола, при этом пероральный прием эстрадиола является вторым вариантом выбора. Этинилэстрадиол имеет больше рисков, но лучше, чем отсутствие лечения (⊕⊕○○).

Р 3.5. Мы рекомендуем добавлять циклический прогестерон, как только произойдет прорывное кровотечение (в основном это происходит примерно через 18–24 месяца неконтролируемого воздействия эстрогена, но это может произойти позже в зависимости от пубертатной стадии, роста Е2 и матки, толщины эндометрия

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

Р 3.6. Мы предлагаем схему с комбинированным последовательным назначением Е2 и прогестерона молодым женщинам, чтобы избежать аномальных маточных кровотечений (⊕○○○).

Р 3.7. Для оптимизации роста матки в период полового созревания и здоровья костей во взрослом возрасте мы предлагаем провести несколько оценок эффективности лечения, включая развитие молочных желез, рост, ультразвуковое исследование матки, плотность костей, концентрацию Е2 в сыворотке крови, с целью достижения концентрации Е2 100–150 пг/мл (350–500 пмоль/л) (⊕○○○).

Р 3.8. Мы предлагаем использовать измерения толщины эндометрия и концентрации Е2 в сыворотке крови у подростков или женщин, страдающих аномальными маточными кровотечениями, для корректировки доз Е2 и/или прогестерона (⊕○○○).

Р 3.9. Мы рекомендуем продолжать циклическое лечение эстрогеном и прогестероном до наступления обычного возраста менопаузы (примерно 50–55 лет), а затем повторно оценить возможное продолжение снижения дозы Е2 и прогестерона (⊕⊕○○).

Переход от педиатрической к взрослой помощи

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

Оценка, мониторинг и консультирование по вопросам фертильности

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

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

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

Р 6.5. Мы рекомендуем тщательный кардиологический скрининг и соответствующие консультации специалистов по медицине матери и плода, а также кардиологов, имеющих опыт ведения женщин с синдромом СТ, до планирования беременности, особенно если рассматривается возможность донорства ооцитов или эмбрионов (⊕⊕⊕⊕).

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

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

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

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

Р 7.24. Мы рекомендуем проводить скрининг на диабет с измерением гемоглобина А1с или глюкозы натощак каждые 1–2 года, начиная с возраста 10–12 лет или раньше при наличии симптомов диабета (⊕⊕○○).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Р 7.44. Мы рекомендуем всем людям с СТ получать помощь у специалистов с опытом в области генетики (и/или генетического консультирования), кардиологии, эндокринологии, репродуктивной медицины, аудиологии/отоларингологии, офтальмологии, неврологического развития и психического здоровья. По мере необходимости следует привлекать дополнительных узких специалистов, таких как дерматолог, гастроэнтеролог, нефролог, ортопед, подиатр, диетолог, логопед и др. (⊕⊕⊕⊕○).

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения финансирования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

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

TO CITE THIS ARTICLE:

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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ» МИНЗДРАВА РОССИИ. ВЕРСИЯ 2024 ГОДА

© И.И. Дедов[1], Н.Г. Мокрышева[1], Г.А. Мельниченко[1], Е.А. Трошина[1], Н.В. Мазурина[1], Е.В. Ершова[1], К.А. Комшилова[1], Е.Н. Андреева[1,2]*, М.Б. Анциферов[3,4], Т.П. Бардымова[5], Н.С. Бордан[6], Г.Р. Вагапова[7], А.Р. Волкова[8], Н.И. Волкова[9], А.П. Волынкина[10], Е.С. Вьючнова[2], Т.Ю. Демидова[4,11], Ф.Х. Дзгоева[1], Т.П. Киселева[12], И.В. Маев[2], Т.Н. Маркова[2], А.Е. Неймарк[13], О.Д. Остроумова[4,14], Т.И. Романцова[4], Л.А. Руяткина[15], Л.А. Суплотова[16], Ю.Ш. Халимов[8], Б.Б. Хациев[17], Е.А. Шестакова[1,4], Ю.И. Яшков[18]

[1]ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия
[3]ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Россия
[4]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
[5]ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия
[6]ММКЦ «Коммунарка», Москва, Россия
[7]КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия
[8]ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[9]РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия
[10]ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия
[11]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия
[12]ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[13]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[14]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[15]ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия
[16]ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия
[17]ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия
[18]ЦЭЛТ, Москва, Россия

В настоящей статье вашему вниманию предлагается наиболее актуальная, предложенная в 2024 году версия клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению больных с ожирением. Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющей угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Проведение следующего пересмотра планируется не позднее 2026 года. Разработчиками настоящей версии документа выступили Общественная ассоциация «Российская ассоциация эндокринологов» (ОО РАЭ) и Общество бариатрических хирургов. Документ одобрен Научно-практическим советом Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболизм; эндокринология; бариатрическая хирургия; диета; клинические рекомендации.

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

© Ivan I. Dedov[1], Natalya G. Mokrysheva[1], Galina A. Melnichenko[1], Ekaterina A. Troshina[1], Natalya V. Mazurina[1], Ekaterina V. Ershova[1], Kseniya A. Komshilova[1], Elena N. Andreeva[1,2]*, Mikhail B. Antsiferov[3,4], Tatyana P. Bardymova[5], Natalya S. Bordan[6], Gulnara R. Vagapova[7], Anna R. Volkova[8], Natalya I. Volkova[9], Anna P. Volynkina[10], Evgeniya S. Vyuchnova[2], Tatyana Yu. Demidova[4,11], Fatima Kh. Dzgoeva[1], Tatyana P. Kiseleva[12], Igor V. Maev[2], Tatyana N. Markova[2], Alexander E. Neymark[13], Olga D. Ostroumova[4,14], Tatyana I. Romantsova[4], Lyudmila A. Ruyatkina[15], Lyudmila A. Suplotova[16], Yuriy Sh. Khalimov[8], Bekhan B. Khatsiev[17], Ekaterina A. Shestakova[4], Yuriy I. Yashkov[18]

[1]National Research Centre for Endocrinology, Moscow, Russia
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia
[3]ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Россия
[4]FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia
[5]IMACPE, Irkutsk, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025
Received: 17.04.2025. Accepted: 19.04.2025.

[6]Moscow Medical Clinical Centre "Kommunarka", Moscow, Russia
[7]KMACPE, Kazan, Russia
[8]Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia
[9]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
[10]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia
[11]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[12]Ural State Medical university, Yekaterinburg, Russia
[13]Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia
[14]Sechenov University, Moscow, Russia
[15]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
[16]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
[17]Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
[18]Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

The present article contains the newest ant the most actual version of clinical recommendations "Obesity" of the Russian Ministry of Health. This document has been confirmed for the period until 2026 year. Obestity — is chronic disease which is characterized by excess deposition of adipose tissue and high risk of diabetes mellitus type 2 (T2DM) and cardiovascular diseases (CVD). The present version of clinical recommendation has been created due to collaboration between Russian Association of Endocrinologists and Russian Society of Bariatric Surgeons. The document is finally approved by scientific and practical Council of the Russian Ministry of Health.

KEYWORDS: obesity; metabolism; endocrinology; bariatric surgery; diet; clinical recommendation.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D — 25-гидроксивитамин Д
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГГТ — гамма-глютамилтрансфераза
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МО — морбидное ожирение
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест
ОТ — окружность талии
ОБ — окружность бедер
ОХС — общий холестерин
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПЦР — полимеразно-цепная реакция
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
СД2 — сахарный диабет 2 типа
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЩЖ — щитовидная железа
ЭКГ — электрокардиограмма

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Индекс массы тела — используется для диагностики избыточной массы тела и ожирения, а также для оценки его степени (масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах, кг/м^2).

Морбидное ожирение — это ожирение с ИМТ≥35 кг/м^2 при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением; ожирение с ИМТ≥40 кг/м^2 вне зависимости от осложнений.

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

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

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

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

Ожирение является многофакторным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и факторы внешней среды. Высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни занимают важнейшее место среди причин развития

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.)

Масса тела	ИМТ, кг/м²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

ожирения. Доказано, что ИМТ (см. табл. 1) зависит от наследственных факторов на 40–70%, идентифицировано множество генов, кодирующих работу тех или иных звеньев регуляции массы тела и обмена веществ. В то же время высокие темпы распространения ожирения за последние 30 лет в основном связаны с культурными и экологическими изменениями. Высококалорийная диета, увеличение размера порций, нарушенный суточный ритм приема пищи, малоподвижный образ жизни, хронический стресс, а также все более часто диагностируемые расстройства пищевого поведения являются основными факторами, способствующими развитию ожирения, то есть наследственная предрасположенность к развитию ожирения реализуется под воздействием вышеуказанных факторов.

Доказано, что в патогенезе ожирения важную роль играют как гормональные и нейротрансмиттерные нарушения в работе оси «кишечник-головной мозг», так и кишечная микробиота, количественные и качественные изменения состава которой могут приводить к развитию бактериальной эндотоксемии. Вышеперечисленные факторы способствуют структурным изменениям жировой ткани (гипертрофии и гиперплазии адипоцитов, развитию хронического воспаления) и изменению ее секреторной функции (например, в продукции адипокинов). В свою очередь хроническое воспаление жировой ткани лежит в основе патогенеза инсулинорезистентности. Роль термогенеза бурой жировой ткани и ее вклад в расходование энергии исследуются главным образом с позиции разработки стратегий по стимуляции роста и активации бурых адипоцитов в качестве профилактической и лечебной меры для контроля веса при ожирении.

Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, развивающимся при других заболеваниях. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. Наиболее значимыми из них являются СД2, ССЗ, онкологические заболевания, остеоартрозы и др.

ССЗ занимают лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертонии (АГ), нарушений углеводного обмена) играет абдоминальное ожирение, которое является самостоятельным фактором риска развития СД2 и ССЗ.

Данные клинические рекомендации посвящены первичному ожирению. Патогенез, эпидемиология, особенности клинической картины и лечения вторичного ожирения, когда оно является симптомом какого-либо другого заболевания, рассматриваются в соответствующих клинических рекомендациях и источниках литературы.

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

Ожирение является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире и затрагивает не только взрослых, но и детей и подростков. По данным ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (возрастом от 18 лет и старше) имели избыточный вес (эти же данные указаны в отчете за 2020 г.), из них свыше 650 млн страдали ожирением. Распространенность ожирения среди мужчин составляла 11%, среди женщин — 15%. По прогнозам, к 2030 г. 60% населения мира (то есть 3,3 млрд человек) могут иметь избыточный вес (2,2 млрд) или ожирение (1,1 млрд), если тенденции заболеваемости ожирением сохранятся. В Российской Федерации на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2%.

В докладе Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2019 г.» отмечается, что за период 2011–2018 гг. распространенность ожирения среди детей возросла на 27,4%, у подростков — на 66,5%.

Согласно данным Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) — международной экономической организации 35 развитых стран мира, с проблемами ожирения сталкиваются 19,6% россиян.

Согласно данным Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), распространенность ожирения среди взрослого населения в возрасте 25–64 лет в 11 регионах РФ (18 305 человек) составила 29,7% (30,8% среди женщин и 26,6% среди мужчин).

Наличие ожирения имеет важные последствия для заболеваемости, качества жизни, инвалидизации и смертности и влечет за собой более высокий риск развития СД2, ССЗ, некоторых форм рака, остеоартрита и других патологий.

1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов

E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств

E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией
E66.8 Другие формы ожирения
E66.9 Ожирение неуточненное

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

Согласно этиологическому принципу ожирение классифицируется на:

I. **первичное** (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;
II. **вторичное** (симптоматическое) ожирение, в структуре которого выделяют:
- ожирение с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
- церебральное ожирение (адипозогенное ожирение, синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха) вследствие опухолей головного мозга, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний, психических заболеваний;
- ожирение вследствие эндокринопатий: заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреоидное, гипоовариальное;
- ятрогенное ожирение на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела.

Комментарии: наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, течение которых напрямую ассоциировано с ожирением (например, СД2, НАЖБП, СОАС и т.д.), и их тяжесть определяют стадию ожирения и, соответственно, выбор терапии (см. табл. 2). Целью лечения избыточной массы тела и ожирения 1 стадии является предотвращение дальнейшей прибавки массы тела и развития осложнений. Поэтому при избыточной массе тела акцент ставится на модификацию образа жизни (здоровое питание с ограничением калорийности суточного рациона и расширение физической активности). При ожирении 0 стадии к вышеперечисленным стратегиям возможно добавление интенсивной поведенческой терапии. При ожирении 1 стадии с целью снижения массы тела и улучшения течения сопряженных с ним заболеваний помимо вышеперечисленных рекомендаций возможно использование фармакотерапии (при ИМТ 27 кг/м^2). При ожирении 2 стадии с целью более интенсивной потери массы тела и лечения имеющихся осложнений в том числе предлагается рассмотреть возможность проведения бариатрических операций.

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Клиническая картина при ожирении определяется собственно увеличенной массой тела и наличием коморбидных заболеваний, течение которых напрямую зависит от массы тела. Такие симптомы и жалобы, как повышение АД, головные боли, повышенное потоотделение, одышка при физической нагрузке и в покое, храп во сне, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин и т.д. обусловлены ассоциированными с ожирением заболеваниями.

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

Критерии установления диагноза: на основании данных физикального обследования — значение ИМТ≥30 кг/м^2.

Для диагностики избыточной массы тела, диагностики ожирения и оценки его степени **рекомендуется** измерение массы тела, роста и определение ИМТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: ИМТ **не** используется для диагностики ожирения у пожилых людей, спортсменов, у лиц с чрезмерно развитой мускулатурой, беременных женщин, лиц с ампутированными конечностями, с выраженными отеками, поскольку данный показатель не является достоверно отражающим содержание жировой ткани в организме.

Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения **рекомендуется** измерение окружности талии: окружность талии (ОТ) ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: накопление интраабдоминального жира связано с более высоким риском метаболических и СС3. Косвенным маркером центрального ожирения (также известного как висцеральное, андроидное) является ОТ у европейской расы ≥94 см у мужчин и ≥80 см у небеременных женщин. ОТ измеряется по средне-подмышечной линии на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра.

Таблица 2. Классификация ожирения по стадиям

Диагноз	Антропометрические данные (ИМТ, кг/м^2)	Клинические данные
Избыточная масса тела	≥25,0–29,9	Нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	≥30,0	Нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1 стадии	≥25,0	Имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением
Ожирение 2 стадии	≥25,0	Имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением

Рекомендуется проводить совместную оценку ИМТ и ОТ, так как комбинация этих показателей является более точным предиктором рисков для здоровья.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Для лиц монголоидной расы с целью оценки риска развития осложнений, связанных с ожирением, **рекомендуется** использовать классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г. с дополнениями): ожирение 1-й степени при ИМТ≥27,5 кг/м^2, ожирение 2-й степени при ИМТ≥32,5 кг/м^2 и ожирение 3-й степени при ИМТ≥37,5 кг/м^2.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

У женщин монголоидной расы абдоминальное ожирение и наличие кардиометаболического риска **следует** устанавливать при значении ОТ≥80 см, у мужчин монголоидной расы абдоминальному ожирению и повышенному риску сердечно-сосудистых событий соответствует ОТ≥90 см.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Рекомендуется при сборе анамнеза уточнить длительность заболевания, особенности питания и образа жизни пациента, выполнить расчет суточной энергетической ценности с учетом физиологической массы тела и физических нагрузок, выяснить, предпринимал ли пациент ранее попытки снижения массы тела, принимал ли пациент лекарственные средства для лечения ожирения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

С целью диагностики ССЗ **рекомендуется** у всех пациентов с ожирением выяснить, отмечалось ли ранее повышение артериального давления (АД), принимает ли пациент антигипертензивные средства; были ли в анамнезе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

С целью диагностики СОАС **рекомендуется** у всех пациентов с ожирением уточнить наличие клинических проявлений синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС): храп и остановки дыхания во сне, утренние головные боли, частые ночные пробуждения, сухость во рту после пробуждения, дневная сонливость.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

При сборе анамнеза у всех пациентов с ожирением **рекомендуется** уточнить наличие желчнокаменной болезни, панкреатита, перенесенного вирусного гепатита с целью диагностики ассоциированных с ожирением заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

При сборе анамнеза у всех пациентов с ожирением **рекомендуется** уточнить регулярность менструального цикла у женщин и наличие эректильной дисфункции у мужчин с целью диагностики патологии репродуктивной системы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При осмотре кожных покровов пациентов с ожирением **рекомендуется** определить наличие стрий, участков гиперпигментации кожи, характер оволосения с целью выявления клинических признаков эндокринных заболеваний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с ожирением **рекомендуется** измерение АД на периферических артериях с использованием манжеты, размер которой должен соответствовать окружности плеча пациента, и ЧСС с целью диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью исключения эндокринных причин ожирения **рекомендуется** всем пациентам проводить исследование уровня ТТГ в крови, исключить гиперкортицизм и гиперпролактинемию (исследование уровня пролактина в крови) в соответствии с общепринятыми рекомендациями по их диагностике.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: для исключения гиперкортицизма может использоваться один из нижеперечисленных тестов: исследование уровня свободного кортизола в моче (суточный анализ), ночной подавляющий тест с 1 мг #дексаметазона**, исследование уровня свободного кортизола в слюне вечером.

С целью диагностики нарушений углеводного обмена всем пациентам **рекомендуется** обследование для выявления нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе и СД2 в соответствии с общепринятыми рекомендациями по их диагностике, включая исследование уровней глюкозы в крови и исследование уровня гликированного гемоглобина в крови, а также, при необходимости, проведение глюкозотолерантного теста (ОГТТ) [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: диагностика преддиабета и СД2 проводится на основании результатов ОГТТ и/или исследования уровня гликированного гемоглобина в крови. Определение уровня базального и стимулированного иммунореактивного инсулина не целесообразно в связи с высокой вариабельностью и низкой информативностью данного теста.

Всем пациентам с ожирением **рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с исследованиями уровня холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты, определением активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотранс-

феразы, гамма-глютамилтрансферазы, исследованиями уровня свободного и связанного билирубина, кальция общего, альбумина с целью диагностики метаболических нарушений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

При наличии жалоб и клинических симптомов гипогонадизма мужчинам с ожирением **рекомендуется** исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня свободного тестостерона в крови, исследование уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови, исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови, исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови для дифференциальной диагностики форм гипогонадизма.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Пациентам с ИМТ выше 40 кг/м^2 **рекомендуется** исследование уровня ПТГ в крови и исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови для оценки обеспеченности витамином Д и диагностики вторичного гиперпаратиреоза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам **рекомендуется** проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) с целью диагностики желчнокаменной болезни и НАЖБП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

При наличии клинических проявлений СОАС **рекомендуется** проведение кардиореспираторного мониторинга в ночные часы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5)

Для обследования пациентов с АГ, ИБС, ХСН **рекомендуется** ЭКГ и/или эхокардиография.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.4. ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С момента начала лечения ожирения каждому пациенту **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога для получения информации по здоровому питанию и правильному планированию приема пищи.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача физической и реабилитационной медицины всем пациентам с ожирением, имеющим нарушения, препятствующие выполнению физических упражнений и адекватной двигательной активности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

Всем пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла, бесплодием или симптомами гиперандрогении (акне, гирсутизм или андрогенная алопеция) **рекомендуется** обследование для исключения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-уролога всем мужчинам с ожирением при наличии жалоб и клинических симптомов гипогонадизма с целью диагностики и лечения гипогонадизма.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с ожирением и АГ при недостижении целевого уровня АД **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога для назначения или коррекции гипотензивной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с ожирением и дислипидемией при недостижении целевых показателей липидного обмена **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога для назначения или коррекции гиполипидемической терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с ожирением и клиническими признаками ИБС, ожирением и хронической сердечной недостаточностью **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога для определения показаний к проведению дополнительных обследований, назначения или коррекции терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Всем больным ожирением после исключения вторичных причин увеличения массы тела **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра или врача-психотерапевта, специализирующегося в области соматических заболеваний и психосоматических расстройств.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с ожирением, НАЖБП, с факторами риска развития НАСГ и цирроза печени **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога с целью решения вопроса о необходимости пункционной биопсии печени.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, имеющим показания к хирургическому лечению ожирения, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога для исключения противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, имеющим показания к хирургическому лечению ожирения, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-терапевта для исключения противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, имеющим показания к хирургическому лечению ожирения, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога для исключения противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, имеющим показания к хирургическому лечению ожирения, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога для коррекции рациона.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, имеющим показания к хирургическому лечению ожирения, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра для исключения противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: консультации врачей-специалистов проводятся для выявления противопоказаний к бариатрической операции или назначения лечения с целью подготовки к бариатрической операции.

Пациентам с ожирением перед проведением бариатрической операции **рекомендуется** дуплексное сканирование вен нижних конечностей для оценки состояния глубоких вен конечностей с выявлением признаков их несостоятельности, текущего или перенесенного тромбоза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Проведение эзофагогастроскопии, микробиологического (культурального) исследования биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори (Helicobacter pylori), определение ДНК хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) в биоптатах слизистой желудка методом ПЦР **рекомендуются** для назначения превентивной терапии перед хирургическим лечением ожирения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

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

3.1. ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снижение массы тела показано всем пациентам, имеющим ожирение, а также пациентам с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска ССЗ или с наличием сопутствующих заболеваний, течение которых ассоциировано с ожирением. Пациентам с избыточной массой тела, у которых нет сопутствующих заболеваний, течение которых ассоциировано с ожирением, или факторов риска ССЗ, рекомендуется не допускать дальнейшего увеличения массы тела. Целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением; поддержание достигнутого результата; улучшение качества жизни больных.

Рекомендуется снижение массы тела на 5–10% за 3–6 месяцев терапии и удержание результата в течение года, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением. Большую (15–20% и более) потерю массы тела можно рекомендовать для пациентов с ИМТ≥35 кг/м^2 при наличии коморбидных заболеваний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: с учетом того, что ожирение является хроническим заболеванием, контроль над ним

Таблица 3. Целевые показатели снижения массы тела на фоне лечения ожирения в зависимости от наличия у пациента коморбидных заболеваний

Коморбидные заболевания	Рекомендуемое снижение массы тела	Ожидаемый результат
Метаболический синдром	10%	Профилактика развития СД2
СД2	5—15%	Снижение гликированного гемоглобина, сокращение приема ПССП, ремиссия СД2
Дислипидемия	5–15%	Снижение уровня ТГ, повышение уровня ЛПВП, снижение ЛПНП
АГ	5–15%	Снижение АД, сокращение приема антигипертензивных средств
НАЖБП	Более 10%	Снижение содержания липидов и уменьшения воспалительных изменений в печени
СПКЯ	5–15%	Овуляция, уменьшение гирсутизма, снижение уровня андрогенов, повышение чувствительности к инсулину
СОАС	7–11%	Снижение индекса апноэ/гипопноэ
Бронхиальная астма	7–8%	Улучшение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1)
ГЭРБ	Более 10%	Уменьшение симптомов

необходимо осуществлять на протяжении всей жизни под постоянным наблюдением для предотвращения восстановления потерянной массы тела, а также для мониторинга рисков коморбидных заболеваний или их лечения (например, СД2, ССЗ) (см. табл. 3).

3.1.1. Немедикаментозная терапия

Немедикаментозная терапия (изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок) является основой лечения ожирения и **рекомендуется** как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 2)

Всем пациентам, страдающим ожирением, с целью снижения массы тела **рекомендуется** гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам; на этапе поддержания достигнутой массы тела — сбалансированная по пищевым ингредиентам эукалорийная диета.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: снижение калорийности питания на 500–1000 ккал в сутки от расчетного приводит к уменьшению массы тела на 0,5–1,0 кг в неделю. Такие темпы снижения массы тела сохраняются в течение 3–6 месяцев. В дальнейшем умеренное снижение массы тела приводит к уменьшению энергозатрат на 16 ккал/кг в сутки у мужчин и на 12 ккал/кг в сутки у женщин за счет уменьшения тощей массы, в результате чего потеря массы тела приостанавливается. Большинство различных типов диет являются равноэффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона. Основной предиктор успеха диеты — систематическое следование данной диете. Голодание **не рекомендуется** в связи с отсутствием данных о его эффективности и безопасности в лечении ожирения в долгосрочном прогнозе.

Для облегчения контроля за калорийностью и сбалансированностью рациона **рекомендуется** использование специализированных продуктов лечебного и диетического профилактического питания в виде гипокалорийных пищевых продуктов, сбалансированных по составу пищевых ингредиентов, обеспечивающих не менее 16 г белка при калорийности 200 ккал на прием пищи. Специализированные продукты питания могут использоваться в качестве единственного источника пищи или замены одного или двух приемов пищи.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 2)

Пациентам с ожирением **рекомендуется** индивидуальное или групповое терапевтическое обучение, направленное на изменение образа жизни, квалифицированным медицинским специалистом по структурированной программе в групповом или индивидуальном порядке.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 3)

Физическая активность **рекомендуется** как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения массы тела. Всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин. в неделю.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: увеличение физической активности уменьшает количество висцерального жира и увеличивает мышечную массу, в то же время ослабляя вызванное потерей массы тела снижение расхода энергии в покое, снижает АД, повышает толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, улучшает липидный профиль, положительно влияет на длительное поддержание массы тела. Увеличение уровня физической активности (преимущественно аэробной) 150 мин. в неделю (что эквивалентно 30 мин. в большинство из дней) рекомендованы на этапе снижения массы тела; более интенсивные физические нагрузки (от 200 до 300 мин. в неделю) могут быть рекомендованы для удержания веса в долгосрочной перспективе. Комбинированное изменение образа жизни (изменение питания в дополнение к физическим упражнениям) приводит к более значимому снижению массы тела по сравнению с «монотерапией» (диетой или физическими нагрузками).

Пациентам с ожирением **рекомендуется** ежедневная двигательная активность в виде аэробной нагрузки умеренной интенсивности продолжительностью от 225 до 420 минут в неделю.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 2)

Пациентам с ожирением **рекомендуются** программы физической реабилитации продолжительностью не менее 12 недель.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств — 1)

Физическая терапия пациентов с ожирением складывается из двух взаимосвязанных и взаимопотенцирующих направлений: оптимизация двигательной активности и физическая реабилитация. Цель оптимизации двигательной активности — увеличение расходов энергии для постепенного монотонного снижения веса пациента (5–10% в год) до оптимального для него уровня и удержание достигаемых результатов на длительный период. Она достигается за счет определения объемов, интенсивности, характера и режима нагрузок. Персональная программа физических упражнений должна составляться на основе результатов диагностики функционального состояния релевантных органов и систем пациента: физикальное обследование, фиксация антропометрических показателей (масса тела, длина тела, окружности талии, бедер, голеней и плеч); измерение объема движений в суставах и гибкости позвоночника; определение типа осанки и ее нарушений; оценка устойчивости статического и динамического постурального контроля методом стабилометрии в позе Ромберга или при помощи стабилоплатформ; измерение физической работоспособности (тест 6-минутной ходьбы с кардиореспираторной пробой и тесты на силовую выносливость основных групп мышц); исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (при отсутствии необходимого оборудования для определения мышечной и жировой массы используют формулу Матейки); измерение уровня основного обмена, энергетических

затрат на физические упражнения и определение аэробного порога физических нагрузок проводят методом эргометрии (метаболографии).

Пациентам с ожирением и синдромом ОАС **рекомендовано** проведение СИПАП терапии (режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

3.1.2. Медикаментозная терапия

Назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения (A08A: Препараты для лечения ожирения, кроме диетических продуктов), **рекомендовано** пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. При этом при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Назначение препаратов для лечения ожирения, кроме диетических продуктов, **рекомендовано** при ИМТ≥30 кг/м^2 или при ИМТ≥27 кг/м^2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения **рекомендуется** проводить спустя 3 месяца после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Оценку безопасности терапии **рекомендуется** проводить спустя 1–3 месяца от момента назначения препарата и не реже, чем раз в 3 месяца в дальнейшем.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, проводится в рамках соответствующих стандартов в соответствии с клиническими рекомендациями. При этом **рекомендуется** назначение лекарственных препаратов, не влияющих на массу тела, или лекарственных препаратов, способствующих ее снижению.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Не рекомендуется назначение пищевых добавок или биологически активных добавок в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения, кроме диетических продуктов: орлистат, сибутрамин, лираглутид, сибутрамин + метформин, семаглутид.

Орлистат (A08AB01) — препарат периферического действия для лечения ожирения, **рекомендуется** пациентам с ИМТ≥30 кг/м^2 или ИМТ≥27 кг/м^2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний в дозе 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже часа после нее для снижения массы тела. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 4 года.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: орлистат, будучи специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечной липазы, оказывает терапевтический эффект в пределах ЖКТ и не обладает системными эффектами: препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (около 30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела. Орлистат способствует также снижению гиперхолестеринемии, причем независимо от степени снижения массы тела. Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, то прием препарата можно пропустить. Применение орлистата у больных ожирением позволяет существенно улучшить профиль факторов риска СД2, ССЗ и других заболеваний, ассоциированных с ожирением, что может благоприятно влиять на прогноз жизни у этой категории больных. Данных, позволяющих судить о влиянии орлистата на общую смертность или смертность от ССЗ, в настоящее время нет. Важным преимуществом препарата является его периферическое действие только в пределах ЖКТ и отсутствие системных эффектов. Орлистат противопоказан при острых панкреатитах и заболеваниях, сопровождающихся диареей, синдромом хронической мальабсорбции, холестазом. Орлистат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, однако рациональное потребление жиров не приводит к снижению моторики желчного пузыря. С учетом механизма действия, к числу побочных эффектов препарата относятся жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, выделение газов с некоторым количеством отделяемого. Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не ранее, чем через 2 часа после приема орлистата или перед сном.

Сибутрамин (A08AA10) — препарат центрального действия для лечения ожирения, **рекомендуется** пациентам с ИМТ≥30 кг/м^2 или ИМТ≥27 кг/м^2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний**;** в качестве начальной дозы сибутрамина, в т.ч. сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая, **рекомендуется** 10 мг утром, ежедневно, независимо от приема пищи. Если масса тела за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, **рекомендуется** увеличить дозу до 15 мг сибутрамина при условии хорошей его переносимости. Если за 3 месяца приема масса тела уменьшилась менее, чем на 5% от исходной, лечение считается неэффективным. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 1 год.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: сибутрамин, будучи ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, допамина, в синапсах ЦНС, в том числе в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, имеет двойной механизм действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой стороны — увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии. Сибутрамин обеспечивает эффективное снижение массы тела вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Чем выше исходный ИМТ, тем более интенсивного снижения массы тела можно ожидать. Сибутрамин обеспечивает эффективную и устойчивую потерю массы тела, улучшает метаболические показатели: достоверно снижает уровень ТГ, ОХС, ЛПНП, увеличивает количество антиатерогенных ЛПВП, уменьшает содержание мочевой кислоты в плазме крови, снижает уровень гликированного гемоглобина. Лечение ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного наблюдения. Контроль АД и пульса необходим у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения — каждые 2 недели, с 4-го по 6-й месяц — ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц — каждые 3 месяца. Препарат отменяют при двукратном учащении пульса более чем на 10 уд. в минуту, повышении АД более чем на 10 мм рт.ст., а также в случае, если оно при двух повторных измерениях превышает 140/90 мм рт.ст. при ранее компенсированной АГ. Препарат не может быть назначен пациентам с неконтролируемой (АД выше 145/90 мм рт.ст.) АГ (контролируемая артериальная гипертония не является противопоказанием к применению сибутрамина), ИБС, декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), окклюзионными заболеваниями периферических артерий, старше 65 лет, при тяжелых поражениях печени и почек, которые могут встречаться при ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 недель после отмены ингибиторов моноаминооксидазы типа А, ингибиторов моноаминооксидазы типа В или других препаратов, действующих на ЦНС (в т.ч. антидепрессантов), при серьезных нарушениях питания и психических заболеваниях, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Такие побочные действия, как тошнота, потеря аппетита, запор, сухость во рту, изменение вкуса, бессонница, головная боль, возбуждение, потливость обычно слабо выражены, отмечаются лишь в начале лечения, имеют преходящий характер и, как правило, не требуют отмены терапии.

Лираглутид (A10BJ02) — аналог глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), **рекомендуется** пациентам с ИМТ≥30 кг/м^2 или ИМТ≥27 кг/м^2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний; начальная доза составляет 0,6 мг подкожно 1 раз в сутки, с последующей стандартной титрацией (доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической — 3,0 мг в сутки). При отсутствии снижения массы тела на 5% и более от исходной за 3 месяца применения лираглутида в суточной дозе 3,0 мг лечение прекращают.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии. Лираглутид 3,0 мг обеспечивает эффективную и устойчивую потерю массы тела, положительно влияет на динамику кардио-метаболических факторов риска на фоне снижения массы тела. Лираглутид 3,0 мг может рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков, устойчивым снижением массы тела в течение трех лет терапии, снижением тяжести ночного апноэ, значительным снижением риска развития СД2 и благоприятным профилем безопасности и переносимости. Препарат противопоказан при медуллярном раке щитовидной железы в анамнезе, в т.ч. семейном, множественной эндокринной неоплазии 2 типа, тяжелой депрессии, суицидальных мыслях или поведении, в т.ч. в анамнезе, почечной и печеночной недостаточности тяжелой степени, хронической сердечной недостаточности IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA), у пациентов в возрасте ≥75 лет. Применение лираглутида у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка не рекомендуется, поскольку связано с транзиторными нежелательными реакциями со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. С осторожностью прием препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе.

Семаглутид (A10BJ06) — это аналог глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), является физиологическим регулятором пищевого поведения и углеводного обмена, **рекомендуется** пациентам с ИМТ≥30 кг/м^2 или ИМТ≥27 кг/м^2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний, таких как преддиабет, СД2, артериальная гипертония, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне или ССЗ в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности. Начальная доза семаглутида составляет 0,25 мг подкожно 1 раз в неделю, с последующей стандартной титрацией (0,5 мг, 1 мг, 1,7 мг до достижения терапевтической дозы — 2,4 мг) с интервалами 4 недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости. Лечение семаглутидом прекращают при отсутствии снижения массы тела на 5% и более от исходной через 12 недель приема препарата в дозе 2,4 мг или максимально переносимой дозе.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: в клинических исследованиях было показано, что семаглутид 2,4 мг приводит к клинически значимому и устойчивому снижению массы тела у пациентов с ожирением или избыточной массой тела. Это достигается за счет уменьшения потребления калорий, чувства голода, тяги к еде и снижения предпочтения приема пищи с высоким содержанием жиров. При приеме

семаглутида в дозе 2,4 мг наблюдалось снижение уровня глюкозы крови и уменьшение секреции глюкагона, улучшение ряда кардиометаболических параметров, включая ОТ, гликированный гемоглобин, АД, липидный профиль, функции печени и общего физического состояния. В исследованиях семаглутид продемонстрировал не только улучшение антропометрических показателей, но и снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. Эффективность продемонстрирована независимо от возраста, пола, расы, этнической принадлежности, исходной массы тела, ИМТ, наличия СД2 и функции почек. Учитывая доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности, семаглутид 2,4 мг может рассматриваться как оптимальный вариант для долгосрочной терапии пациентов с ожирением или избыточной массой тела и высокими сердечно-сосудистыми рисками. Противопоказаниями для применения семаглутида в дозе 2,4 мг являются непереносимость семаглутида или любых других компонентов препарата, медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном, множественная эндокринная неоплазия 2 типа, СД1, диабетический кетоацидоз, печеночная недостаточность тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин), хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация). Семаглутид 2,4 мг не рекомендован при использовании других препаратов для снижения массы тела, диабетической ретинопатии, вторичном ожирении на фоне эндокринологических заболеваний, расстройствах пищевого поведения, применении лекарственных препаратов, которые могут привести к повышению массы тела, при воспалительных заболеваниях кишечника, при задержке опорожнения желудка на фоне СД (диабетическом гастропарезе). С осторожностью прием препарата у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе. Имеется ограниченный опыт применения семаглутида в дозе 2,4 мг у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Наиболее частые нежелательные реакции при применении семаглутида (головная боль, тошнота, рвота, диарея, запор, боль в животе), как правило, отмечаются в начале лечения, носят транзиторный характер и не требуют отмены терапии.

Комбинированные препараты для лечения ожирения

Препарат **Метформин+Сибутрамин,** имеющий в своем составе **сибутрамин** (A08AA10), препарат центрального действия для лечения ожирения, и **метформин**** (A10BA02), гипогликемический препарат, кроме инсулинов, **рекомендуется** для коррекции массы тела и улучшения липидного и углеводного обменов у пациентов: с ИМТ более 30 кг/м^2 (алиментарное ожирение); с ИМТ 27 кг/м^2 и более в сочетании с СД2 и дислипидемией; с ИМТ 30 кг/м^2 и более с преддиабетом и дополнительными факторами риска развития СД2, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Рекомендуется принимать препарат в начальной дозе 10 мг сибутрамина и 850 мг метформина** в сутки. Препарат следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости как натощак, так и в сочетании с приемом пищи. Увеличение дозы до 15 мг сибутрамина + 850 мг метформина возможно, если в течение месяца не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более, но не ранее, чем через 4 недели от начала лечения. Лечение не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым не удалось за этот период добиться снижения массы тела на 5% от исходного уровня при приеме препарата в максимальной дозе. Длительность непрерывного лечения не более 1 года.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: совместное применение сибутрамина с метформином** как в виде комбинированного приема, так и в виде комбинированного препарата повышает терапевтическую эффективность используемой комбинации у пациентов с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена. Сибутрамин + метформин** повышает эффективность терапии ожирения и способствует восстановлению метаболического здоровья даже у пациентов без дополнительных нарушений углеводного обмена. На фоне терапии снижение массы тела сопровождается клинически значимым уменьшением окружности талии и улучшением липидного профиля, что доказывает эффективность препарата в отношении снижении риска развития осложнений и отвечает основным целям терапии ожирения. Рекомендуемая длительность приема сибутрамина с метформином как в виде комбинированного приема, так и в виде комбинированного препарата составляет не менее 6 месяцев для выработки правильных привычек питания и удержания достигнутого результата по снижению массы тела. Контролируемая артериальная гипертензия (АД ниже 145/90 мм рт.ст.) не является противопоказанием к применению препарата. Препарат не следует принимать при наличии диабетического кетоацидоза, нарушении функции печени и почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин), а также при наличии противопоказаний к приему сибутрамина. Во время приема препарата следует избегать употребления алкоголя, а также лекарственных средств, содержащих этанол.

При наличии у пациента с ожирением нарушений углеводного обмена, в том числе состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), с целью снижения риска развития СД2 или увеличения периода до его манифестации **рекомендуетс**я назначение метформина**, лираглутида или метформин + сибутрамин.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

При назначении лекарственных средств для лечения ожирения (A08A: Препараты для лечения ожирения, кроме диетических продуктов) на этапе прегравидарной подготовки в рамках естественного цикла или в рамках подготовки к ВРТ при **рекомендуется** информировать пациентку о необходимости контрацепции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

На дооперационном этапе пациентам с морбидным ожирением **рекомендуется** восполнение дефицита или недостаточности витамина Д в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

На этапе подготовки к бариатрической операции и в течение 12–24 месяцев после операции женщинам репродуктивного возраста **рекомендуется** использование контрацепции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение (A16.16.064 Гастрошунтирование, A16.16.065 Билиопанкреатическое шунтирование, A16.16.066 Гастропликация лапароскопическая, A16.16.067 Бандажирование желудка лапароскопическое) **рекомендуется** пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ>40 кг/м^2 (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ>35 кг/м^2 и наличии тяжелых заболеваний (СД2, заболевания суставов, СОАС), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: потеря массы тела, достигнутая посредством интенсивного лечения непосредственно во время подготовки к бариатрической операции *(A16.16.064 A16.16.064 Гастрошунтирование, A16.16.065 Билиопанкреатическое шунтирование, A16.16.066 Гастропликация лапароскопическая, A16.16.067 Бандажирование желудка лапароскопическое)*, и снижение ИМТ ниже 35 кг/м^2 не является противопоказанием для операции. Бариатрическая хирургия также показана тем пациентам, которым удалось снизить массу тела консервативными методами, но они не смогли долгосрочно удерживать полученный результат и начали вновь набирать массу тела (даже в случае, если ИМТ не достиг 35 кг/м^2). Как правило, кандидатами на проведение бариатрических операций являются пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, однако вопрос о показаниях к операции может рассматриваться и в других возрастных группах.

Хирургическое лечение ожирения **не рекомендуется** при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности, онкологических заболеваниях, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет, психических расстройствах: тяжелых депрессиях, психозах (в том числе, хронических), злоупотреблении психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторых видах расстройств личности (психопатиях), заболеваниях, угрожающих жизни в ближайшее время, тяжелых необратимых изменениях со стороны жизненно важных органов (ХСН III-IV функциональных классов, печеночной, почечной недостаточности и др.).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *бариатрическая* операция (A16.16.064 Гастрошунтирование, A16.16.065 Билиопанкреатическое шунтирование, A16.16.066 Гастропликация лапароскопическая, A16.16.067 Бандажирование желудка лапароскопическое) может проводиться после проведения курса противоязвенной терапии и подтверждения заживления эрозий/язв после проведенного лечения.

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению ожирения **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-хирурга, проводящего бариатрические операции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с морбидным ожирением **рекомендовано** выполнение следующих операций: лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка (A16.16.067 Бандажирование желудка лапароскопическое), лапароскопическая продольная резекция желудка (A16.16.066 Гастропликация лапароскопическая), лапароскопическое гастрошунтирование (A16.16.064.001 Гастрошунтирование лапароскопическое), а также лапароскопическое билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки (A16.16.065 Билиопанкреатическое шунтирование).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: при выборе того или иного вида бариатрической операции рекомендуется учитывать возраст пациента, степень ожирения, наличие тех или иных коморбидных и сопутствующих заболеваний, риск оперативного вмешательства и возможность постоянного регулярного наблюдения в послеоперационном периоде. Использование современных сшивающих аппаратов и тщательная техника наложения анастомоза рекомендуется для снижения риска кровотечений и несостоятельности анастомоза.

Для достижения наилучших результатов хирургического лечения **рекомендуется** отдавать предпочтение следованию протоколу ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (ERABS или ERAS) до, во время и после операции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: протокол ERABS может включать информационную подготовку пациента (стандартизованное предоперационное обучение пациента и тренинг с постановкой кратко- и долгосрочных целей после операции), предоперационную подготовку (избегать премедикации (седации пациента) и длительного голодания), во время операции (стандартизированная анестезия (B01.003.004 Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение), местное обезболивание (B01.003.004.001 Местная анестезия), отказ от назогастрального зонда (A14.30.003 Кормление тяжелобольного пациента через рот и/или назогастральный зонд) и дренажа брюшной полости (A16.30.007 Дренаж перитонеальный) в профилактических целях, избегать гипотермии и др.), после операции (экстубация сразу после пробуждения пациента, дыхательные упражнения, профилактика рвоты и тошноты, ранее удаление катетеров и дренажа, раннее начало перорального питания, избегать назогастрального зонда, двигательную активность через 2 часа после возвращения в палату, стандартизированное

обезболивание и тромбопрофилактика, ранняя выписка), после выписки (связь по телефону с пациентом в 1 день и через 1 неделю после выписки, прием пациентов в лечебно-профилактическом учреждении, проводившем операцию, через 2 недели после выписки). Примеры протокола приведены в Приложении А3.

Рекомендуется предусмотреть возможность проведения неинвазивной вентиляции легких (NIV) (A16.09.011.002 Неинвазивная искусственная вентиляция легких) или искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (CPAP) до и после операции для пациентов с нарушением дыхания и (или) при проведении общей анестезии (B01.003.004.010 Комбинированный эндотрахеальный наркоз).

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 2)

Пациентам перед хирургическим лечением **не рекомендуется** устанавливать кава-фильтр для профилактики венозной тромбоэмболии, так как данная процедура увеличивает риск возникновения тромбоза глубоких вен.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств — 2)

Всем пациентам **рекомендуется** прекратить употребление табачной продукции предпочтительно за 1 год и самое позднее за 6 недель до операции.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: также не рекомендуется возобновлять употребление табака после операции, так как увеличивается риск плохого заживления ран, появления язв анастомоза, наблюдается худшее состояние здоровья в целом.

Пациентам с ожирением и СД2 на этапе подготовки к бариатрической операции **рекомендуется** достижение целевых показателей гликемического контроля.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств — 2)

Всем пациентам, перенесшим хирургическое лечение ожирения, в раннем послеоперационном периоде **рекомендуется** профилактика тромбоэмболических осложнений: активизация больных с первых часов после операции, эластическая компрессия нижних конечностей, назначение нефракционированного гепарина (гепарин натрия**, **Код АТХ:** B01AB01) или низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия** **Код АТХ: B01AB05**; Надропарин кальция **Код АТХ:** B01AB06) [88, 176].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам с ожирением, страдающим СД2, в первые дни после операции **рекомендуется** контроль уровня глюкозы (A09.05.023 Исследование уровня глюкозы в крови) не реже четырех раз в сутки, при необходимости — коррекция сахароснижающей терапии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: у больных с ожирением в сочетании с СД2 после хирургического вмешательства вопрос об отмене/снижении *дозы* гипогликемических препаратов, кроме инсулинов (A10B) и инсулина (A10AB, A10AC, A10AE, и его аналогов (A10A) рекомендуется решать в индивидуальном порядке. Пациентам, у которых после операции гликемия не снижается до целевых показателей, рекомендуется продолжение соответствующей терапии.

4. МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Специальные методы реабилитации не предусмотрены.

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

Пациентам, достигшим клинически значимого снижения массы тела (≥5% от исходной) на фоне консервативного лечения **рекомендуется** удержание веса в течение 1–2 лет.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 3)

На этапе удержания массы тела после консервативного лечения ожирения **рекомендуется** регулярный контроль массы тела (взвешивание не реже 1 раза в неделю), сохранение или расширение режима аэробных физических нагрузок, эукалорийное сбалансированное питание.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

На этапе удержания массы тела после консервативного лечения ожирения **рекомендуется** проведение регулярных приемов (осмотров, консультаций) (очных или дистанционных) врача-эндокринолога, врача-диетолога, врача-психотерапевта или врача-психиатра.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

Всем пациентам после бариатрических операций **рекомендуется** проведение регулярных приемов (осмотров, консультаций) (очных или дистанционных) врача-эндокринолога, врача-хирурга, врача-психотерапевта или врача-психиатра.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

Всем пациентам после бариатрических операций **рекомендуется** послеоперационное наблюдение — прием (осмотр, консультация) врача-диетолога через 1–2 недели после операции, затем каждые 3 месяца в течение первого года и не менее двух раз в течение второго года после хирургического вмешательства, далее — ежегодно постоянно.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

При наступлении беременности у пациентки через 12–18 месяцев после операции, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога для оценки питания, риска развития дефицитных состояний и их коррекции.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5)

Всем пациентам после бариатрических операций **рекомендуется** восполнение дефицита витаминов, микро- и макронутриентов под контролем лабораторных показателей.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: несмотря на рекомендованный прием поливитаминов (A11BA), более чем 60% больных после

бариатрических операций требуется дополнительное назначение одной или нескольких специфических добавок. Для выявления наиболее частых проявлений витаминной и микронутриентной недостаточности рекомендуется контроль следующих показателей: витамина B12, железа, фолиевой кислоты, кальция, витамина Д, тиамина, меди и цинка.

Спустя 3–4 недели после бариатрической операции **рекомендуется** прием препаратов кальция в дозе 1500–1800 мг в сутки и колекальциферола** в дозе 800 МЕ в сутки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Через 3 месяца после бариатрической операции **рекомендуется** провести коррекцию дозы препаратов кальция и колекальциферола** на основании результатов лабораторного исследования: исследования уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови и исследование уровня альбумина в крови).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Через 6 месяцев после бариатрической операции **рекомендуется** исследование уровня ПТГ в крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, перенесшим баритрическую операцию, **рекомендуется** исследование уровня 25-ОН витамина Д и общего кальция в крови не реже чем раз в 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, перенесшим баритрическую операцию, **рекомендуется** назначение колекальциферола в дозе, позволяющей поддерживать нормальный уровень 25-ОН витамина Д в крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: доза витамина Д (колекальциферола**) подбирается индивидуально. Достижение нормального уровня кальция сыворотки крови и адекватной обеспеченности витамином Д являются необходимыми условиями для снижения уровня ПТГ и лечения ВГПТ.

Через 2 года после операции всем бариатрическим пациентам **рекомендуется** проведение рентгеновской двухфазной остеоденситометрии (А06.03.061 Рентгеноденситометрия. При диагностике остеопороза (Т критерий -2,5) показано соответствующее лечение. *При необходимости к терапии может быть добавлен альфакальцидол***.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Всем пациентам, перенесшим бариатрические операции, начиная с 6–8-й недели после хирургического вмешательства, **рекомендуется** ежедневный прием пероральных препаратов железа в дозе не менее 100 мг (в пересчете на элементарное железо).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Рекомендуется назначение всем пациентам с железодефицитной анемией, перенесшим бариатрические операции, препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения с целью возмещения дефицита железа в организме. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Для оценки белковой недостаточности всем пациентам спустя 3 месяца после бариатрической операции **рекомендуется** исследование уровня общего белка в крови и исследование уровня альбумина в крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

С целью профилактики развития белковой недостаточности всем пациентам, перенесшим бариатрические операции, начиная с 3–4-й недели после хирургического вмешательства **рекомендуется** использование специализированной высокобелковой смеси на основе сывороточного белка с пониженным содержанием углеводов (менее 7,5 г на 100 г: АМ.01.48.01.004.R.000182.08.21, RU.77.99.32.007.E.004123.09.18, АМ.01.01.01.003.R.000344.07.22), а также энтеральные смеси в виде коктейлей: АМ.01.48.01.004.R.000145.07.21.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Пациентам, перенесшим бариатрическую операцию, с подозрением на B12-дефицитную анемию **рекомендуется** определение уровня витамина B12 (цианокобаламина) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Не рекомендуется пациентам с подозрением на B12-дефицитную анемию начинать лечение цианокобаламином** до взятия крови для проведения лабораторных исследований, необходимых для верификации дефицита витамина B12.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом B12-дефицитной анемии, в т. ч. в случае присоединения нарушения функции нервной системы, проведение терапии цианокобаламином** парентерально в дозе от 1000 до 10000 мкг три раза в неделю с постепенным снижением дозы до 1000 мкг 1 раз в 3 месяца.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: все пациенты с синдромом мальабсорбции, резекцией желудка и кишечника относятся к группе риска по развитию B12-дефицитной анемии. С целью профилактики повторного развития B12-дефицитной анемии может быть рекомендовано #внутримышечное введение *цианокобаламина*** раз в 3 месяца (1000 мкг) под контролем лабораторных показателей. При B12-дефицитной анемии показатели сывороточного железа и ферритина, как правило, высокие. Однако у пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита кобаламина и железа. В этих случаях типичная лабораторная картина B12-дефицитной анемии может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения патогенетической терапии.

Всем пациентам на этапе снижения массы тела после бариатрической операции **рекомендуется** назначение #урсодезоксихолевой кислоты** перорально с целью профилактики образования камней в желчном пузыре 500–1000 мг в течение 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 2)

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Госпитализация плановая. Помощь стационарная/дневной стационар.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию (дневной стационар, стационарно):

1) прогрессирующее нарастание массы тела, ухудшение течения коморбидных заболеваний и/или декомпенсация метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением (СД 2, ССЗ, СОАС и др.);
2) проведение бариатрических операций и подготовка к ним;
3) декомпенсация метаболических нарушений после бариатрических операций.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) снижение массы тела;
2) улучшение течения коморбидных заболеваний и/или компенсация метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

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

Госпитализация плановая. Помощь стационарная/дневной стационар.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен сбор анамнеза и жалоб в эндокринологии	3	B
2.	Выполнено визуальное исследование в эндокринологии	3	B
3.	Выполнено измерение антропометрических показателей: масса тела, рост, окружность талии, расчет индекса массы тела (ИМТ)	3	B
4.	Выполнен расчет суточной энергетической ценности с учетом физиологической массы тела и физических нагрузок	3	B
5.	Проведено измерение АД на периферических артериях, ЧСС	2	A
6.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровней холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, мочевой кислоты	2	A
7.	Проведена диагностика нарушений углеводного обмена (исследование уровней глюкозы в крови и исследование уровня гликированного гемоглобина в крови, а также, при необходимости, проведение глюкозотолерантного теста)	2	A
8.	Проведено обследование для исключения эндокринного генеза ожирения: исследование уровня ТТГ в крови, исследование уровня пролактина в крови, один из тестов (*исследование уровня свободного кортизола в моче* и/или ночной подавляющий тест с 1 мг #дексаметазона** и/или *исследование уровня свободного кортизола в слюне*)	5	C
9.	Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	2	B
10.	Проведено кардиологическое обследование пациентов с АГ, ИБС, ХСН: ЭКГ и/или эхокардиография	5	C
11.	Проведено терапевтическое обучение пациента, направленное на изменение образа жизни квалифицированным медицинским специалистом по структурированной программе в групповом или индивидуальном порядке	3	C
12.	Проведено измерение массы тела	4	C
13.	Выполнено назначение лекарственных средств для терапии ожирения или избыточной массы тела при наличии показаний (см. раздел 3.1.2)	2	B

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

Все аффилированные источники литературы,
алгоритмы действия врача и информация для пациентов представлены по указанной ниже ссылке
https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3

Рукопись получена: 17.04.2025. Одобрена к публикации: 19.04.2025. Опубликована online: 30.06.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [**Elena N. Andreeva**, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8425-0020; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru
Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; 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
Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc.@gmail.com
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@gmail.com
Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6220-4397; SPIN-код: 6728-3764; e-mail: ershova.ekaterina@endocrincentr.ru
Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6624-2374; SPIN-код: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru
Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru
Бардымова Татьяна Прокопьевна, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4241-2217; eLibrary SPIN: 6151-1430; e-mail: tpbardymova@mail.ru
Бордан Наталья Семеновна, к.м.н. [Natalya S. Bordan, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4472-3142; eLibrary SPIN: 7086-2585; e-mail: socetanie@mail.ru
Вагапова Гульнар Рифатовна, д.м.н., проф. [Gulnar R. Vagapova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8493-7893; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com
Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., проф. [Anna R. Volkova, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5189-9365; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru
Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор [Natalya I. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4874-7835; SPIN-код: 3146-8337; e-mail: n_i_volkova@mail.ru
Волынкина Анна Петровна, к.м.н., доцент [Anna P. Volynkina, PhD, endocrinologist of the highest category, associate professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8942-6224; e-mail: anna-volynkina@mail.ru
Вьючнова Елена Станиславовна, к.м.н., доцент, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3842-0452; e-mail: es.vyuchnova@gmail.com
Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., проф. [TatianaYu. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6385-540X; Scopus Author ID: 7003771623; SPIN-код: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, Cand. Sci. (Med.)]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7314-9063; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com
Киселева Татьяна Петровна, д.м.н., проф. [Tatiana P. Kiseleva, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0425-6567; SPIN-код: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru
Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., академик РАН [Igor V.Maev, MD, PhD, Professor academician of RAS]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6114-564X; SPIN-код: 1994-0933; e-mail: igormaev@rambler.ru
Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., проф. [Tatiana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7911-2424; SPIN: 5914-2890; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru
Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент [Alexander E. Neymark, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4925-0126; SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор [Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000- 0002-0795-822; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru
Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3870-6394; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru
Руяткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, ScD, professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6762-5238; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9253-8075; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru
Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Yuri Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7755-7275; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com
Хациев Бекхан Баялович, к.м.н., доцент [Bekkhan B .Khapiev, PhD, Docent];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3694-5781; e-mail: bkhatsiev@yandex.ru
Шестакова Екатерина Алексеевна, д.м.н., гл. н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, chief research associate];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6612-6851; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru
Яшков Юрий Иванович, д.м.н., профессор [Yuriy I. Yashkov, MD, PhD, Professor];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4798-118X; e-mail: yu@yashkov.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Вьючнова Е.С., Демидова Т.Ю., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Маев И.В., Маркова Т.Н., Неймарк А.Е., Остроумова О.Д., Романцова Т.И., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Хациев Б.Б., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 14-30. doi: https://doi.org/10.14341/brh12763

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Andreeva EN, Antsiferov MB, Bardymova TP, Bordan NS, Vagapova GR, Volkova AR, Volkova NI, Volynkina AP, Vyuchnova ES, Demidova TYu, Dzgoeva FK, Kiseleva TP, Maev IV, Markova TN, Neymark AE, Ostroumova OD, Romantsova TI, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Khalimov YuS, Khatsieva BB, Shestakova EA, Yashkov YI. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 5. *Bulletin of reproductive health.* 2025;4(2):14-30. doi: https://doi.org/10.14341/brh12763

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

© Е.В. Морозова[1]*, Р.В. Роживанов[1], Е.Р. Роживанова[1], К.Е. Гайдайчук[1], Е.Н. Андреева[1,2], Г.А. Мельниченко[1], Н.Г. Мокрышева[1]

[1]ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва, Россия
[2]Российский университет медицины, Москва, Россия

Во многих эпидемиологических исследованиях обнаружена взаимосвязь между выработкой тестостерона и ожирением. Особенностью ожирения у мужчин является отложение жировой ткани преимущественно в области живота, то есть абдоминальный характер, что приводит к изменению метаболизма половых гормонов. В основе этого лежит двунаправленная взаимосвязь между ожирением и низким уровнем тестостерона через ароматизацию андрогенов, лептинорезистентность, депонирование тестостерона, а также воздействие других коморбидных факторов. В последние годы отмечается повышенный интерес к этой проблеме, и уже накоплены данные, подтверждающие связь между ожирением и снижением уровня тестостерона у мужчин, которые представлены в публикуемом обзоре. При этом снижение жировой массы тела можно рассматривать как подход к коррекции гипогонадизма, ассоциированного с метаболическими нарушениями, так как гипогонадизм, который развивается на фоне метаболических нарушений, является потенциально обратимым.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; ожирение.

FEATURES OF HYPOGONADISM IN MEN WITH OBESITY

© Elena V. Morozova[1]*, Roman V. Rozhivanov[1], Ekaterina R. Rozhivanova[1], Konstantin E. Gaidaichuk[1], Elena N. Andreeva[1,2], Galina A. Mel'nichenko[1], Natalya G. Mokrysheva[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia

The relationship between testosterone production and obesity has been found in numerous epidemiological studies. The main feature of obesity in males lies in the fact that it is abdominal obesity, i.e. deposition of adipose tissue mainly in the abdominal area, which has the consequence of affecting sex hormones metabolism. Androgen aromatization, leptin resistance, testosterone deposition, and the influence of other comorbid factors all contribute to the formation of bidirectional relationship between obesity and low testosterone levels. The increased interest in this problem has been observed in recent years, and there is data confirming the link between excess body weight and decreased testosterone levels in males. This latter data is presented in this published review. Meanwhile, reduction of body fat mass can be considered as a proposed approach to correcting hypogonadism associated with metabolic disorders, since hypogonadism in males with metabolic disorders is potentially reversible.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире является ожирение [1]. Многие исследователи называют ожирение "эпидемией XXI века", которое перешло в характер пандемии. Вместо резкой вспышки, характерной для эпидемии, ожирение набирает постоянный и неуклонный рост доли людей с высоким индексом массы тела (ИМТ) [1]. Глобальная пандемия ожирения продолжает набирать обороты, затрагивая на сегодняшний день более двух миллиардов человек — около четверти населения планеты. По данным ВОЗ, распространенность ожирения у мужчин достаточно высока [2]. Согласно данным, опубликованным в журнале The Lancet в 2022–2024 гг., в мире насчитывалось более 1 миллиарда человек с ожирением [3]. По российским данным, на 2018 г. ожирение отмечалось у 17,8% мужчин и 24,5% женщин, что составляет 24,5 млн человек, а избыточная масса тела зафиксирована у 46,9% мужчин и 34,7% женщин, что составило 45,8 млн человек соответственно [4]. По прогнозам к 2030 г. количество мужчин с ожирением составит не менее 33%, следовательно, каждый 5-й взрослый человек будет иметь ожирение, а каждый 2–3-й — избыточную массу тела.

Особенностью ожирения у мужчин является отложение жировой ткани преимущественно в области живота, то есть абдоминального характера, что приводит к изменению метаболизма половых гормонов. Во многих эпидемиологических исследованиях обнаружена взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и ожирением [5, 6]. В последние годы отмечается повышенный интерес к этой проблеме, и уже накоплены данные, подтверждающие связь между избыточной массой тела и снижением уровня тестостерона у мужчин [7, 8].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025
Received: 20.03.2025. Accepted: 25.03.2025.
CC BY NC ND

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА И ОЖИРЕНИЕМ У МУЖЧИН

Около 80% мужчин с ожирением отмечают снижение половой функции, включая низкое либидо, эректильную дисфункцию и бесплодие [9]. Одной из основных причин данных нарушений является синдром гипогонадизма [10, 11]. Уровень тестостерона у лиц с ожирением ниже, чем у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при ожирении составляет, по различным данным, от 15 до 88,9%, характеризуясь выраженной вариабельностью [7, 8, 12]. Это значительно выше, чем распространенность гипогонадизма у мужчин без метаболических нарушений, которая составляет по данным различных авторов от 2,1 до 5,7% [9, 12]. Частота гипогонадизма у взрослых мужчин с нормальной и избыточной массой тела, по данным разных авторов, может достигать 1/3 случаев в зависимости от сопутствующей патологии, в то время как при выраженном ожирении (индекс массы тела (ИМТ) ≥40 кг/м^2) около 75–89% мужчин имеют гипогонадизм [11, 12]. В основе патогенеза снижения выработки тестостерона при ожирении лежит ряд процессов. Это уменьшение амплитуды пиков выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и повышение их частоты, что, по мнению некоторых исследователей, может приводить к десенситизации клеток Лейдига к стимулирующему влиянию гонадотропина [13]. При введении экзогенного гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) происходит восстановление ритма секреции ЛГ, что указывает на первичное нарушение на уровне гипоталамуса и роль дисфункции гипоталамуса в патогенезе гипогонадизма [14]. Эти нарушения могут быть обусловлены избыточной ароматизацией тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, лептинорезистентностью, асептическим воспалением, оксидативным стрессом (ОС) с повышением активных форм кислорода (АФК), а также развитием гипертермии мошонки и негативным влиянием синдрома ночного апноэ на выработку гонадотропинов [15–17]. Влияние ожирения на эндогенную продукцию тестостерона связано как с подавлением выработки уровня гонадотропинов гипофизом, так и с депонированием тестостерона [10, 18–20]. Поскольку тестостерон является жирорастворимой молекулой, он откладывается в жировое депо, что теоретически может приводить к снижению циркулирующей в крови фракции тестостерона. Однако на сегодняшний день измерение концентрации стероидов в жировой ткани дало противоречивые результаты [19–21]. Несмотря на большее накопление тестостерона, клетки подкожной жировой ткани пациентов с ожирением имели более низкую экспрессию андроген-чувствительных генов, участвующих в липолитических и антиадипогенных сигнальных путях [21]. Увеличение жировой ткани при ожирении ведет к повышению количества ароматазы, фермента, участвующего в конвертации тестостерона в эстрогены [10, 11, 21–23]. Повышенный уровень эстрогенов, в свою очередь, ведет к подавлению амплитуды импульсной секреции ЛГ и может напрямую усиливать адипогенез и увеличивать объем подкожного, эктопического и висцерального жира. Исходя из этого, вызванное ожирением увеличение экспрессии ароматазы может привести к дальнейшему накоплению периферического жира, как за счет увеличения концентрации эстрогенов, так и за счет снижения стимулированной ЛГ продукции тестостерона в клетках Лейдига [24]. Кроме того, ожирение значимо изменяет характер высвобождения адипоцитокинов [25]. Так, повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие метаболических изменений и дисфункции гипофизарно-гонадной оси (ГГО) [26, 27]. По данным ряда публикаций, типичная для ожирения гиперлептинемия ассоциирована с возникновением дефицита андрогенов [28]. Лептин регулирует функциональную активность ГГО как посредством воздействия на выработку ГнРГ, так и за счет прямого воздействия на тестикулярную ткань [29]. Адекватная передача сигналов лептина как в яичках, так и в нейронных цепях поддерживает физиологическую активность ГГО, а наличие ожирения может способствовать развитию функционального гипогонадизма. Известно, что, кроме лептина, экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе, регулирует адипонектин [30, 31]. Выработка адипонектина снижается при наличии ожирения и инсулинорезистентности [32, 33]. В ряде работ была выявлена ассоциация сниженного уровня адипонектина с дефицитом тестостерона. Адипонектин и его рецепторы экспрессируются в клетках Лейдига и семенных канальцах, следовательно, участие этого гормона в функционировании яичек является логичным [33]. Однако стоит отметить противоречивость результатов исследований в отношении взаимодействия адипонектина и ГГО. В одном из исследований было установлено, что введение адипонектина приводило к снижению ГнРГ-индуцированной секреции тестостерона семенниками крыс [34]. В другом исследовании использование высоких доз адипонектина стимулировало пролиферацию клеток яичка, защищало их от ОС и усиливало транспорт энергетических субстратов [35]. Данные *in vitro* показали, что адипокин может прямо контролировать функции клеток Лейдига за счет активации ключевых белков и ферментов, участвующих в синтезе андрогенов [30–33].

Еще одним негативным фактором является хроническое асептическое воспаление, часто встречаемое при ожирении. Известно, что избыток накопления жировой ткани сопровождается повышением выработки провоспалительных цитокинов [36]. Крупные эпидемиологические исследования отмечают ассоциацию системного воспаления при ожирении со снижением уровня тестостерона [37, 38]. Отрицательное влияние воспаления на выработку ГнРГ в основном обусловлено снижением чувствительности нейронов гипоталамуса к кисспептинам. Роль передачи сигналов кисспептина в поддержании баланса гонадотропинов и андрогенов была выявлена в исследовании, в котором экзогенное внутривенное введение кисспептина-54 у здоровых мужчин значимо стимулировало повышение концентрации ЛГ и тестостерона в сыворотке крови [39].

Отдельная роль в патогенезе гипогонадизма отводится гипоксии, возникающей при ожирении [40]. Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции АФК и развитие ОС [41]. Интенсивный ОС может влиять на стероидогенный каскад в клетках Лейдига, что в итоге приводит к снижению синтеза тестостерона

и бесплодию. Так, АФК, уменьшая экспрессию гена, кодирующего белок StAR, могут снижать митохондриальный транспорт холестерина и, следовательно, синтез андрогенов [42, 43]. Кроме того, избыточная продукция АФК может косвенно участвовать в возникновении функционального гипогонадизма, влияя на импульсную секрецию ЛГ гипофизом и тем самым снижая синтез тестостерона клетками Лейдига [42]. Гипертермия мошонки, развивающаяся у мужчин с избыточной жировой тканью, также может негативно влиять на стероидогенез [40].

Известно, что для тестостерона характерна циркадная выработка и увеличение его уровня в сыворотке крови связанно с фазами сна [17]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна наблюдается меньше быстрого сна, меньше времени глубокого сна, больше ночных пробуждений, фрагментация сна и снижение эффективности сна, что приводит к низкому уровню тестостерона [44]. Обструктивное апноэ во сне, характеризующееся периодической гипоксией и фрагментацией сна, часто встречающееся у лиц с ожирением, особенно морбидным, может способствовать снижению уровня тестостерона как вследствие гипоксии, так и через подавление выработки гонадотропинов и, соответственно, снижение активности клеток Лейдига [17, 44].

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ЭНДОГЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН

Установлено, что на фоне снижения жировой массы тела (<15%) отмечается повышение уровня общего тестостерона (в среднем +2 нмоль/л). При большем снижении веса (>15%) уровни общего тестостерона возрастают сильнее — в среднем +5,7 нмоль/л и +51,8 пмоль/л соответственно, что сопровождается увеличением уровня ЛГ [45]. Применение низкокалорийной кетогенной диеты способствует значимому снижению веса (-14,9±3,9%) в сочетании с улучшением функции гонад и секреции тестостерона [46]. Таким образом, снижение жировой массы тела можно рассматривать как потенциальный подход к коррекции гипогонадизма, ассоциированного с метаболическими нарушениями. Однако соблюдение диеты и поведенческая терапия при ожирении характеризуется довольно высоким процентов неудач в долгосрочной перспективе, о чем свидетельствует высокая распространенность рецидивов ожирения [30, 38]. Поэтому у мужчин с ожирением и гипогонадизмом, по данным некоторых исследователей, более целесообразным представляется применение комплексного подхода к снижению веса, включающего, наравне с изменением образа жизни (пищевого поведения, физической активности), фармакотерапию ожирения, направленную на уменьшение потребления калорий, а также в случае необходимости тестостерон-заместительную терапию (ТЗТ), для нормализации уровня тестостерона. На сегодняшний день разработан ряд лекарственных препаратов для снижения массы тела, и каждый из них влияет на разные звенья патогенеза [30, 47]. Некоторые методы фармакотерапии ожирения были исследованы на предмет их потенциального воздействия на восстановление гонадной функции. Так, терапевтические эффекты орлистата в отношении нарушенных под воздействием факторов ожирения стероидо- и сперматогенеза были продемонстрированы у грызунов. Лечение орлистатом приводило к снижению уровня лептина и повышению уровня адипонектина, улучшению параметров спермы и уменьшению фрагментации ДНК сперматозоидов; он также увеличивал уровни стероидных гормонов, уровень циклического гуанозинмонофосфата пещеристых тел полового члена, сексуальную активность и фертильность у самцов крыс с ожирением, получавших диету с высоким содержанием жиров [47–48]. Однако не было доказано, что лечение орлистатом оказывает значимое влияние на уровень тестостерона. Недавно были получены данные о положительном влиянии арГПП1 как на мужскую фертильность, так и на состояние жировой ткани [49]. Предполагается, что эффект снижения веса является основным фактором улучшения эндогенной выработки тестостерона при лечении фармакотерапевтическими препаратами для снижения массы тела. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что повышение уровня тестостерона в результате лечения арГПП1 выше, чем можно было бы ожидать только от потери веса. Это можно объяснить прямым воздействием на тестикулярные рецепторы к ГПП1 и/или снижением уровня оксидантов в гонадах, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении [50].

Кроме того, бариатрия может применяться как последняя линия терапии ожирения, поскольку не только снижает объем потребляемой пищи, но и изменяет метаболический профиль пациента. Несмотря на успехи диетических аспектов и современной медикаментозной терапии ожирения, бариатрическая хирургия в настоящее время является наиболее эффективным способом лечения морбидного ожирения (ИМТ≥40кг/м^2) с целью быстрой потери массы тела и улучшения метаболических параметров [51]. В недавнем метаанализе было продемонстрировано, что бариатрическая операция более эффективна с точки зрения как снижения веса (-32%), так и восстановления уровня тестостерона (+9 нмоль/л) по сравнению с низкокалорийной диетой, которая вызывала меньшее снижение массы тела (-9,8%) и лишь умеренное повышение уровня тестостерона (+3 нмоль/л) [52]. Снижение веса после бариатрического вмешательства влияло не только на выработку тестостерона, но и на снижение уровня эстрогенов. Кроме того, потеря именно висцеральной жировой ткани может иметь решающее значение в послеоперационном восстановлении эугонадного состояния. Так, уменьшение объема висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), имело положительную ассоциацию с увеличением уровня общего тестостерона после бариатрической хирургии [53]. В дополнение к непосредственному вкладу потери веса как такового можно предположить, что восстановление нормального уровня тестостерона после бариатрического вмешательства происходит также за счет снижения маркеров воспаления. Увеличение концентрации тестостерона после бариатрической операции коррелирует с улучшением и других параметров, таких как масса тела, ИМТ, уровня ОТ, концентрации адипонектина, лептина, независимо от выбранной хирургической техники [51–54]. Положительный

эффект бариатрической хирургии в отношении восстановления уровней половых гормонов обычно отмечается после средне- или долгосрочного наблюдения, но он также может проявляться быстро, уже через 1 месяц после рукавной гастрэктомии или желудочного шунтирования по Ру [52].

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПОГОНАДИЗМОМ

Основным методом лечения гипогонадизма является назначение ТЗТ, которая доказала свое положительное влияние на антропометрические и метаболические параметры в плацебоконтролируемых исследованиях [55–57]. В одном крупном исследовании 411 мужчин с гипогонадизмом и ожирением 8-летняя ТЗТ привела к значительному снижению массы тела, уменьшению окружности талии и ИМТ [58]. В исследовании 2021 г. было показано, что у мужчин, получавших ТЗТ в сочетании с коррекцией образа жизни, наблюдалось большее уменьшение окружности талии, общей жировой массы и массы висцерального жира, а также увеличение общей массы мышц и мышц рук в сочетании с увеличением силы не доминирующей руки без значимого уменьшения массы тела по сравнению с группой пациентов только с коррекцией образа жизни [59]. Тем не менее необходимость коррекции гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения, до настоящего времени остается предметом дискуссий, поскольку не во всех случаях очевиден ответ на вопрос о первичности гипогонадизма или ожирения. Так, одни авторы считают, что нормализация уровня тестостерона может произойти самостоятельно, в том случае если мужчине удастся добиться снижения веса и уменьшения окружности талии [45]. По мнению других, первичность гормональных изменений подтверждает экзогенное введение тестостерона: у мужчин при этом значительно снижается количество висцерального жира [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных исследователей по этиологии, патогенезу ожирения, а также применению методов его гормональной коррекции свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Использование современных лечебных алгоритмов позволяет значительно повысить эффективность терапии. Однако способ коррекции гипогонадизма, возникшего на фоне ожирения, является обсуждаемым, так как ожирение, нарушающее работу ГГО, приводя к развитию функционального гипогонадизма, формирует «порочный круг» и целесообразность замещения тестостерона остается предметом дискуссий, что открывает для специалистов новые горизонты для научной деятельности в изучении данной проблемы.

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. Морозова Е.В. — 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; Гайдайчук К.Е. — 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

1. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
2. WHO – World Health organization Retrieved from https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight [Internet]. Retrieved from http://www.who.int/ mediacentre/factsheets/fs311/en/
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-1050. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2
4. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/omet12809
5. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998;12(3):441-451. doi: https://doi:10.1016/s0950-351x(98)80191-2
6. Rebuffé-Scrive M, Mårin P, Björntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes*. 1991;15(11):791-795
7. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1):jeb162958. doi: https://doi.org/10.1242/jeb.162958
8. Moon KH, Park SY, Kim YW. Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication. *World J Mens Health*. 2019;37(2):138. doi: https://doi.org/10.5534/wjmh.180026
9. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067-1075. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580
10. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №6. — С. 78-80. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78-80. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl201662678-80

12. Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Савельева Л.В., и др. Частота встречаемости и особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением. II международный конгресс: Ожирение и метаболические нарушения. doi: https://doi.org/10.14341/ozhirenie-conf-2024-oct10-12-2024-102 [Rozhivanov R.V., Morozova E.V., Ioutsi V.A., Antsupova M.A., Savelyeva L.V., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. The frequency and peculiarities of hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):19-25. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/omet13145
13. Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):529-535. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200
14. Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, Badger TM, Crowley WF Jr. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1179-1186. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-117915
15. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):18-28. doi: https://doi.org/10.1111/dom.14206
16. Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, Priviero F, Nunes KP. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life Sci*. 2020;245:117365. doi: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.11736517
17. 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
18. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3 — С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):39-42. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243
19. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res*. 2002;34(11-12):737-745. doi: https://doi.org/10.1055/s-2002-38265
20. Bélanger C, Hould FS, Lebel S, Biron S, Brochu G, Tchernof A. Omental and subcutaneous adipose tissue steroid levels in obese men. *Steroids*. 2006;71(8):674-682. doi: https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.04.008
21. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(7):1617-1625. doi: https://doi.org/10.1038/s41366-020-0568-9
22. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1396-1404. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184 23
23. Dhindsa S, Miller MG, Mcwhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010. doi: https://doi.org/10.2337/dc09-1649
24. Xu X, Sun M, Ye J, et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm Metab Res*. 2017;49(8):572-579. doi: https://doi.org/10.1055/s-0043-107835
25. Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):921-941. doi: https://doi.org/10.1007/s40618-020-01446-826
26. Genchi VA, D'Oria R, Palma G, et al. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine?. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6445. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22126445
27. Leisegang K, Bouic PJ, Menkveld R, Henkel RR. 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. Lima TFN, Nackeeran S, Rakitina E, et al. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androg Clin Res Ther*. 2020;1(1):94-100. doi: https://doi.org/10.1089/andro.2020.0007
29. True C, Kirigiti M, Ciofi P, Grove KL, Smith MS. Characterisation of arcuate nucleus kisspeptin/neurokinin B neuronal projections and regulation during lactation in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(1):52-64. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02076.x
30. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8194. doi: https://doi.org/10.3390/ijms23158194
31. Landry D, Paré A, Jean S, Martin LJ. Adiponectin influences progesterone production from MA-10 Leydig cells in a dose-dependent manner. *Endocrine*. 2015;48(3):957-967. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-014-0456-y
32. Cignarelli A, Genchi VA, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F. Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):759. doi: https://doi.org/10.3390/ijms20030759 33
33. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):E439-E447. doi: https://doi.org/10.1002/oby.20135 34
34. Caminos JE, Nogueiras R, Gaytán F, et al. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology*. 2008;149(7):3390-3402. doi: https://doi.org/10.1210/en.2007-1582
35. Choubey M, Ranjan A, Bora PS, Baltazar F, Krishna A. Direct actions of adiponectin on changes in reproductive, metabolic, and anti-oxidative enzymes status in the testis of adult mice. *Gen Comp Endocrinol*. 2019;279:1-11. doi: https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.06.002
36. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391. doi: https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020
37. Tsilidis KK, Rohrmann S, McGlynn KA, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology*. 2013;1(6):919-928. doi: https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00129.x
38. Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61466. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061466
39. Dhillo WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6609-6615. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2005-1468
40. Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:305-326. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_13
41. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. — М.: РАН; 2019. [Luk'yanova LD. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. M.: RAN; 2019. (In Russ.)]
42. Roychoudhury S, Chakraborty S, Choudhury AP, et al. Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):837. doi: https://doi.org/10.3390/antiox10060837
43. Tsai SC, Lu CC, Lin CS, Wang PS. Antisteroidogenic actions of hydrogen peroxide on rat Leydig cells. *J Cell Biochem*. 2003;90(6):1276-1286. doi: https://doi.org/10.1002/jcb.10738
44. Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, et al. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight*. 2017;2(17):e94379. doi: https://doi.org/10.1172/jci.insight.94379
45. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445-455 doi: https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890
46. La Vignera S, Cannarella R, Galvano F, et al. The ketogenic diet corrects metabolic hypogonadism and preserves pancreatic ß-cell function in overweight/obese men: a single-arm uncontrolled study. *Endocrine*. 2021;72(2):392-399. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-020-02518-8

47. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017;122:53-65. doi: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.022
48. Suleiman JB, Nna VU, Othman ZA, Zakaria Z, Bakar ABA, Mohamed M. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes. *Andrology*. 2020;8(5):1471-1485. doi: https://doi.org/10.1111/andr.12824
49. Cannarella R, Calogero AE, Condorelli RA, Greco EA, Aversa A, La Vignera S. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility?. *Andrology*. 2021;9(5):1499-1503. doi: https://doi.org/10.1111/andr.13015
50. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect*. 2019;8(3):195-202. doi: https://doi.org/10.1530/EC-18-0514
51. Capoccia D, Coccia F, Guarisco G, et al. Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2018;28(8):2289-2296. doi: https://doi.org/10.1007/s11695-018-3153-8
52. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408. doi: https://doi.org/10.1093/humupd/dmx012
53. Zhu C, Mei F, Gao J, Zhou D, Lu L, Qu S. Changes in inflammatory markers correlated with increased testosterone after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese Chinese men with acanthosis nigricans. *J Dermatol*. 2019;46(4):338-342. doi: https://doi.org/10.1111/1346-8138.14783
54. Calderón B, Galdón A, Calañas A, et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg*. 2014;24(10):1686-1692. doi: https://doi.org/10.1007/s11695-014-1233-y
55. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(10):1975-1981. doi: https://doi.org/10.1002/oby.20407
56. Haider A, Yassin A, Doros G, Traish AM, Saad F. Reductions of weight and waist size in 362 hypogonadal men with obesity grades I to III under longterm treatment with testosterone undecanoate. (TU): observational data from two registry studies. In: Abstract (SAT-0940) Presented at the Endocrine Society's 96th Annual Meeting (2014)
57. Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes*. 2013;3:73–83. doi: https://doi.org/10.1111/cob.12022
58. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(1):162-170. doi: https://doi.org/10.1038/ijo.2015.139
59. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2016;14(1):153. doi: https://doi.org/10.1186/s12916-016-0700-9

Рукопись получена: 20.03.2025. Одобрена к публикации: 25.03.2025. Опубликована online: 30.06.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Морозова Елена Валерьевна** [**Elena V. Morozova**, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0009-0009-1348-161X; eLibrary SPIN: 1814-8066; e-mail: elenafedoseeva08@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
Гайдайчук Константин Евгеньевич [Konstantin E. Gaidaichuk, MD]; ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6107-4494; SPIN-код: 3384-1038; e-mail: Gaidaikon@yandex.ru
Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8425-0020; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru
Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. 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:

Морозова Е.В., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Гайдайчук К.Е., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 31-36. doi: https://doi.org/10.14341/brh12762

TO CITE THIS ARTICLE:

Morozova EV, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Gaidaichuk KE, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Features of hypogonadism in men with obesity. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(2):31-36. doi: https://doi.org/10.14341/brh12762

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

© А.Ф. Веснина[1]*, Е.Н. Андреева[1,2], Ж.А. Ужегова[1]

[1]ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

В данном обзоре рассматриваются актуальные представления об этапности развития патологических диспластических процессов в молочных железах, данные обзоров и метаанализов по изучению причин их развития, факторов прогрессирования, риск их дальнейшего влияния на формирование рака молочной железы. Рассматривается использование лекарственного препарата селективного модулятора эстрогеновых рецепторов как этиопатогенетической коррекции существующей у пациентки доброкачественной дисплазии молочных желёз как основной патологической ее причины, так и фактора риска дальнейшей пролиферативной и митотической активности — длительно существующей гиперэстрогении, оценены результаты клинических исследований в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доброкачественная дисплазия молочных желез; фиброзно-кистозная мастопатия; рак молочной железы; гиперэстрогения; ожирение; мастодиния; выделения из молочных желез.

MAMMARY GLAND: FOCUS ON METABOLIC HEALTH

© Anna F. Vesnina[1]*, Elena N. Andreeva[1,2], Zhanna A. Uzhegova[1]

[1]Endocrinology Research Centre named after academician I.I. Dedov, Moscow, Russia
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia

This review considers current ideas about the stages of development of pathological dysplastic processes in the mammary glands, data from reviews and meta-analyzes to study the causes of their development, factors of progression, the risk of their further influence on the formation of breast cancer. The use of a selective estrogen receptor modulator drug is considered as an etiopathogenetic correction of the patient's existing disease, as its main pathological cause, and a risk factor for further proliferative and mitotic activity — long-term hyperestrogenism, the results of clinical studies in real clinical practice were evaluated.

KEYWORDS: benign breast disease; long-term risk of breast cancer; fibrocystic breast disease breast cancer; hyperestrogenia; obesity; mastodynia; breast discharge.

ОМИКСНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией у женщин, сохраняя лидерство в течение последних 5 лет в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин от рака. В 2022 г. в мире было зарегистрировано 2,31 млн новых случаев РМЖ, что составило 11,6% от всех случаев злокачественных новообразований (далее — ЗНО), смертность от РМЖ в 2022 г. — 6,9% от всех случаев смерти от ЗНО [1]. В 2019 г. РМЖ занял второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по количеству смертей, потерянных лет жизни и лет жизни с инвалидностью во всем мире.

К сожалению, данная статистика актуальна и для Российской Федерации (РФ): ежегодно заболевает более 70 тысяч россиянок с сохраняющимся темпом ежегодного прироста в 1,8%: в 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая РМЖ, в 2023 г. — 82 499 новых случаев РМЖ. Средний возраст заболевших женщин — 61,5 года. Кумулятивный риск заболеть РМЖ составляет 6,45, это означает, что каждая седьмая женщина может заболеть РМЖ. РМЖ — это лидирующее ЗНО и в группе женщин в возрастной группе 30–59 лет — 27,5% [2, 3]. В структуре смертности женского населения от ЗНО РМЖ в РФ находится на первом месте, составляя 16,2 % случаев: каждый год от ЗНО молочной железы в РФ умирает более 20 тыс. женщин [2, 3].

Мировая статистика наблюдений свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости РМЖ [4], в связи с чем ВОЗ создала концепцию Глобальной инициативы, первая цель которой — снижение смертности от рака молочной железы на 2,5% ежегодно. Данные GLOBOCAN (база данных по надзору за раком, управляемая Международной ассоциацией онкологических регистров IARC) показывают, что в 2022 г. зарегистрировано 2,3 млн новых случаев РМЖ у женщин и 670 000 смертей с существующим ростом ежегодных показателей заболеваемости на 1–5% в значительном количестве стран [1]. В 29 странах, где показатели развития демонстрируют высокий индекс человеческого развития, есть снижение смертности от РМЖ, в 7 из них достигнута цель Глобальной инициативы — снижение смертности на 2,5% в год [2, 3].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025
Received: 31.05.2025. Accepted: 02.06.2025.

Однако согласно прогнозам мировой статистики в очень большой части стран до 2050 г. ожидается негативный прирост — значительное увеличение числа новых случаев, до 38%, и рост смертности до 68% с наиболее высокими показателями в развивающихся странах, странах с низким индексом человеческого развития. Для противодействия росту заболеваемости и достижения глобальных целей ВОЗ необходимо повысить прогресс в области ранней диагностики и возможности раннего лечения. Надо отметить, что в РФ в последние годы увеличивается количество пациенток, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях [3]. Тем не менее для существенного и стойкого снижения заболеваемости надо влиять на устранение модифицируемых факторов риска [5], достичь этого возможно с помощью просвещения женщин, расширения охвата скрининговыми мероприятиями женщин разных возрастов, выделения групп риска, расширения программ общественного здравоохранения, так как и первичная, и вторичная профилактика оказывает значительное влияние на изменения заболеваемости и смертности от РМЖ.

РМЖ относится к гормонозависимым опухолям. Эндогенным фактором канцерогенеза является общая длительность воздействия эстрогенов, зависящая от возраста менархе и менопаузы, количества овуляций, возраста родов [5]. Кумулятивная заболеваемость показывает, что у одной из восьми женщин в мире разовьется рак молочной железы, однако только 5–10% всех случаев этого рака вызваны генетическими нарушениями, тогда как оставшиеся 90–95% случаев связаны с репродуктивным статусом, общим состоянием здоровья, факторами окружающей среды и образа жизни, 50% случаев РМЖ могут быть объяснены предшествующими пролиферативными заболеваниями молочной железы. Семейный анамнез РМЖ — фактор риска РМЖ, но только от 5 до 10% женщин с РМЖ имеют истинную наследственную предрасположенность. Достаточно большой процент женщин, до 50% больных РМЖ, не имеют значимых факторов риска.

В настоящее время ВОЗ выделяет до 80 факторов риска [6, 7, 8, 9, 10]. К факторам наследственности можно отнести наличие кровных родственников первой степени родства, больных РМЖ; носительство мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов. Значимыми репродуктивными факторами являются: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгенологическая плотность молочных желез в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз; гиперпластические заболевания гениталий и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Существенный вклад вносят те особенности, которые объединены под понятием «факторы внешней среды и образа жизни»: питание с избытком насыщенных жиров, калорий, алкоголя, недостатка овощей, пищевых волокон, витаминов (особенно D); депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; сниженная физическая активность. При этом для практикующего врача созданы определенные градации, которые делят пациенток на несколько групп: пациентки, у кого относительный риск повышен незначительно (1<риск <2), — раннее менархе, искусственные аборты, отсутствие родов, поздняя менопауза, употребление алкоголя. Пациентки, имеющие двукратное повышение риска, — женщины, в семейном анамнезе у которых есть родственник первой линии родства с РМЖ, возраст первых родов >35 лет; женщины с пролиферативными заболеваниями молочной железы без атипических изменений, пациентки с высокой рентгенологической плотностью молочных желез. И особая группа пациенток, для которых риск развития РМЖ повышен значительно, — носительницы мутации генов предрасположенности, пациентки с атипической гиперплазией долькового или протокового эпителия в анамнезе, женщины, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения на область грудной клетки или молочных желез в возрасте до 30 лет [6, 7, 8, 9, 10].

Какова вероятность быть носительницей мутаций генов, предрасполагающих к РМЖ? Заподозрить возможное носительство или предложить обследование на панель генов лучше тем пациенткам, в семейном анамнезе которых есть минимум два случая заболевания РМЖ в возрасте до 50 лет; при наличии в семейной истории случаев двустороннего рака молочной железы у одной и той же родственницы; в одной семье было более чем три случая таких ЗНО, как РМЖ или рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы у мужчин (родственников первой линии родства (родители, сестры, братья, дети); если в семейной истории были случаи рака молочной железы у мужчин [5].

Гены, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском возникновения рака молочной железы: ген *BRCA1* (Breast Cancer Susceptibility gene, type 1), *BRCA2 CHEK2, NBS1, LKB1 p53, ATM*. В том числе за последнее десятилетие появилась информация о новых данных — мутациях, связанных с развитием РМЖ, — *PALB2* (ОШ 3,83; 95% ДИ 2,68–5,63). Патологические изменения в генах *BARD1, RAD51C* и *RAD51D* имеют связь с риском эстроген-рецептор-негативного РМЖ и тройного негативного подтипа РМЖ, мутации в локусах *ATM, CDH1* и *CHEK2* связаны с риском эстроген-рецептор позитивного РМЖ [5, 11].

Наследственные мутации генов *BRCA1, BRCA2* ответственны за 56–80% рисков развития РМЖ на протяжении всей жизни и, кроме того, за 10–30% рисков развития рака яичников, желудка и толстой кишки. Опухоли, ассоциированные с мутациями *BRCA1* и *BRCA2,* имеют худший прогноз, заболевание развивается в более молодом возрасте [5, 11].

Как уже отмечено выше, более 90% случаев РМЖ — спорадические заболевания. Современное изменение общества, глобализация, технологическое развитие привели к изменению стиля жизни, времени планирования семьи, образа двигательной активности и питания людей. Современный уклад жизни многих женщин оказывает существенный вклад в формирование предрасположенности к РМЖ, о чем необходимо информировать женщин и давать четкие рекомендации по оздоровлению рациона, образа жизни. В рационе современных женщин в значительной степени выросло количество легких углеводов, насыщенных жиров, что играет существенную роль в появлении негативных эпигенетических изменений (гипометилирование ДНК, гиперметилирование промоторной области генов — супрессоров опухолей и аномальную

модификацию гистонов), что может приводить к онкогенезу. Наиболее опасные факторы и ингредиенты рациона, увеличивающие риск РМЖ: трансизомеры жирных кислот (нарушение типичного метаболизма жиров, увеличение уровня атерогенных фракций липидов в крови), инициация и поддержание эндогенного воспаления, дисфункция эндотелия сосудов, увеличение % висцеральной жировой ткани и, соответственно, резистентности к инсулину. Увеличение потребления продуктов с высоким гликемическим индексом — второй по частоте и степени важности фактор питания.

Улучшить результат исходов заболевания РМЖ и повысить выживаемость возможно за счет раннего выявления РМЖ, что невозможно без проведения скрининговых мероприятий с широким охватом женщин. Ожидаемый основной результат — снижение смертности от рака благодаря его раннему обнаружению при полноценном охвате населения, что и было получено при введении европейских программ маммографического скрининга [5, 6]. С целью скрининга массово используются маммография и УЗИ молочных желез. Наиболее выраженным эффектом европейских программ маммографического скрининга было повышение выявление заболевания и снижение смертности от рака молочной железы на 26%, по некоторым данным — до 35% (95% доверительный интервал 13–36%) среди женщин, проходящих регулярный скрининг и наблюдавшихся в течение 6–11 лет.

Маммография (ММГ) рекомендуется всем женщинам, достигшим 40-летнего возраста, но не рекомендуется молодым женщинам в рутинной практике, т.к. ввиду более высокой плотности молочных желез в репродуктивном возрасте информативность ограничена, в том числе воздействие ионизирующего излучения на грудную клетку до 30 лет нежелательно, значимое интенсивное лучевое воздействие может повышать риск возникновения опухолей. Период латентности заболевания длится 10 лет, в то время как повышенный риск сохраняется на протяжении всей жизни.

ММГ — лучший инструмент для выявления ЗНО молочной железы на ранних стадиях [5], когда вовремя начатое эффективное лечение позволяет достичь полного выздоровления. Помимо возможности выявления очагового образования, ММГ представляет ценность в возможности получения количественной градации соотношения структурных элементов молочной железы, соотношения фиброзно-железистого и жирового компонентов ткани молочной железы — показателя ММГ плотности [12]. Именно маммография позволяет выявить один из таких важных факторов и ранних признаков РМЖ, как сгруппированные микрокальцинаты [12, 13]. ММГ объективна для наблюдения за эффективностью лечения: снижение ММГ плотности — показатель эффективности длительного лечения мастопатии. Выявление пациенток с повышенной ММГ плотностью в позднем репродуктивном возрасте формирует группы, требующие наиболее пристального внимания. Нарастание или сохранение высокой ММГ плотности в менопаузе ассоциируется с увеличением риска пролиферативной мастопатии и предраковых изменений (нарушением структуры/морфологии эпителиальной клетки), эпителиально-мезенхимальным переходом, который играет важную роль в опухолевой прогрессии и метастазировании [12, 13].

Чувствительность ультразвуковой диагностики (УЗД) в выявлении новообразований составляет всего 36% [6]. УЗД позволяет различать кистозные и солидные образования, полезна для дифференциальной диагностики образований, первично выявленных на ММГ. УЗД является ценным методом исследования среди женщин с высокой рентгенологической плотностью.

Высокая рентгенологическая плотность молочной железы в позднем репродуктивном возрасте, и в особенности в постменопаузальном периоде, является известным существенным фактором риска РМЖ. Относительный риск РМЖ увеличивается с каждым шагом увеличения плотности груди. Так, по последним данным, наличие чрезвычайно плотной ткани (ACR D) в значительной степени — двукратно — связано с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с рассеянной плотностью ткани — ACR B [9, 12, 13]. При ACR D значительно увеличивается риск потери опухоли (особенно малых размеров) на снимке на фоне железисто-фиброзной ткани. ACR D статистически достоверно чаще встречается при интервальных раках молочной железы, обнаруживаемых позже, чем через год после скрининга, а также при дольковом раке [5].

Растущее старение населения наряду с неуклонно увеличивающейся распространенностью избыточного веса и ожирения формирует отдельное направление в профилактике РМЖ. Исследование 2019 г. «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» продемонстрировало, что среди 80 факторов риска ЗНО — высокий ИМТ (≥25 кг/м^2) был третьим по значимости фактором риска смерти от рака во всем мире после курения и употребления алкоголя [14, 15, 16]. Данные ВОЗ отражают, что 13% населения планеты страдает ожирением, примерно 57% людей страдают от болезней обмена веществ и около 2,8 млн человек ежегодно умирают от болезней, вызванных ожирением.

Оценка данных когортного исследования связи между ИМТ и раком, включающего 185 361 участника, показала, что каждые 5 кг/м^2 увеличение ИМТ у взрослых ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска ЗНО [17]. В популяционном когортном исследовании, основанном на данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании (n=3 632 674 человека), ожирение (ИМТ≥30 кг/м^2) ассоциировалось со статистически значимым повышенным риском развития рака по сравнению с нормальным ИМТ (18,5–25 кг/м^2) — при этом для РМЖ — увеличение на 30%. При увеличении ИМТ на одно стандартное отклонение относительное увеличение риска для рака молочной железы в постменопаузе составило 10%.

В объединенном анализе 20 когортных исследований, включавших 36 297 случаев рака молочной железы среди 1 061 915 женщин, ИМТ на исходном уровне был значимо обратно связан с риском рака молочной железы в пременопаузе и значительно положительно и нелинейно связан с риском рака молочной железы в постменопаузе, в том числе среди женщин, которые никогда не использовали гормональную терапию в постменопаузе (эстрогенрецептор позитивные подтипы (ER +) опухолей) [19].

Наиболее достоверными биологическими механизмами являются изменения циркулирующих уровней

адипонектина и других адипоцитокинов, а также хроническое воспаление низкой степени; повышенный уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста I; и повышенный уровень, и биодоступность половых гормонов, окислительный стресс и изменения в иммунном ответе, отсутствие своевременного апоптоза измененных клеток, иммунологическая толерантность. Также прицельное внимание уделяется изучению новых, до конца еще не установленных биологических механизмов, включающих изменения в микробиоме кишечника и влиянии эстроболома [20].

Ожирение является результатом длительного увеличения потребления энергии по сравнению с ее расходом. В особенности негативную роль играет висцеральное распределение жировой клетчатки, именно висцеральное ожирение связано с метаболическими рисками, с хроническим воспалением низкой степени активности, нарастанием резистентности к инсулину и увеличением уровня инсулина и других факторов роста. При этом в позднем репродуктивном возрасте, в перименопаузальном переходе и ранней постменопаузе создаются все биохимические условия для увеличения как всей жировой клетчатки в теле, но в особенности нарастания именно % висцеральной жировой массы. По данным Питсбургского университета, здоровые женщины в течение первых трех лет постменопаузы прибавляют в весе в среднем 3–5 кг, 20% набирают от 10 кг и более. К 8-му году постменопаузы прибавка в весе в среднем на всю когорту составляет около 6 кг. В немалой степени именно этот факт объясняет повышение риска метаболических нарушений в менопаузе, как следствие — увеличение частоты и скорости развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД2) [11, 23].

Снижение концентрации эстрадиола (E_2) в период менопаузального перехода вызывает увеличение общей жировой массы и массы висцерального жира (даже у стройных женщин), приводя поэтапно к формированию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, снижению уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), нарушению пуринового обмена и артериальной гипертензии, позже развиваются микроальбуминурия, нарушения в системе фибринолиза и коагуляции [22, 23]. Изменения уровней инсулина, инсулиноподобного фактора роста и эндогенных эстрогенов в жировой ткани женщин с ожирением нарушают баланс между пролиферацией клеток и апоптозом, ожирение сочетается с ослаблением реакций метилирования в связи с развитием стеатоза печени и, возможно, через нарушение адипокиновой регуляции — активности гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT), ключевого фермента инактивизации эстрогенов в теле. По мере увеличения ИМТ уровни канцерогенных метаболитов эстрогенов также увеличиваются, уровень 16α-OHE1 положительно коррелирует с показателями липидного обмена, что объясняет предрасположенность к злокачественным новообразованиям у женщин с ожирением. Так, относительный риск РМЖ для ИМТ 30 кг/м^2 — RR=1,12 ; 95% ДИ: 1,01–1,24, а относительный риск РМЖ для ИМТ 35 кг/м^2 — RR=1,26 ; 95% ДИ: 1,07–1,50 [18–20, 22, 23].

Независимо друг от друга различные коллективы авторов при оценке исследований и метаанализов исследований, в которых наблюдались исходы заболевания у женщин с установленным диагнозом ЗНО показали связь негативных исходов и ожирения (1 метаанализ 43 исследований с 1963 по 2005 гг. + мета-анализ исследований, опубликованных с 1996 по 2010 гг.), т.е. женщины, уже имевшие ожирение на момент диагностики ЗНО, имели на 33% более высокий риск смертности, чем женщины с нормальным весом [18–20, 22–23]. Значение ожирения как фактора риска увеличивается с возрастом, особенно после менопаузы. Это продемонстрировано в метаанализе 82 исследований, проведенном в 2014 г., поскольку худшие показатели общей выживаемости среди пациенток с раком груди наблюдались у женщин с более высоким индексом массы тела (≥30,0 кг/м^2). По наблюдениям авторов, поддержание нормального веса снижает риск развития рака груди, улучшает прогноз и уменьшает возможность возникновения осложнений онкологического лечения [24].

Жировая ткань является активным эндокринным органом, который секретирует множество цитокинов (адипокинов). Одним из ключевых является адипонектин, который обеспечивает взаимосвязь между ожирением и резистентностью к инсулину и последующим существованием эндогенного воспаления, уровень адипонектина обратно пропорционален жировой массе, особенно висцеральной. Уровень адипонектина обратно пропорционален риску РМЖ в постменопаузе, независимо от ИМТ или других факторов риска РМЖ. Одновременно рецептор к адипокину AdipoR1 более часто экспрессируется в опухолевой ткани молочной железы, чем в соседних и контрольных тканях. Более высокий риск РМЖ также связан с генетическими вариантами AdipoR1, которые обеспечивают снижение передачи сигналов адипонектина. Помимо высокого риска развития ЗНО, низкий уровень сывороточного адипонектина был связан с более агрессивными фенотипами РМЖ. Адипонектин и некоторые адипоцитокины модулируют ангиогенез, что важно для развития и прогрессирования рака: адипонектин может ингибировать ангиогенез, в то время как лептин действует в синергии с фактором роста эндотелия сосудов, способствуя ангиогенезу [8, 9, 25, 26].

Уровень циркулирующего инсулина и инсулиноподобного фактора роста часто повышены у людей с избыточным весом и ожирением в результате снижения чувствительности к инсулину, вызванного, по крайней мере частично, изменениями уровня адипонектина. Известна прямая взаимосвязь роста инсулина натощак и резистентности к инсулину с повышением окружности талии, ИМТ, соотношением талии и бедер. Подсчитано, что каждый 1 кг/м^2 повышения ИМТ повышает уровень инсулина натощак на 8,5%.

Инсулин — умеренный фактор роста, способствует росту, делению и миграции клеток, но при этом инсулин потенцирует клеточную реакцию на другие, более активные факторы роста (инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и тромбоцитарного фактора роста, ИФР, PDGF, VEGF). Инсулин ингибирует апоптоз измененных клеток. У женщин повышенный уровень инсулина способствует синтезу большего количества андрогенов яичниками, снижает количество белка, связывающего половые стероиды, формируя более высокий уровень свободных андрогенов, гиперинсулинемия усиливает активность цитохром-ароматазы

P450, что увеличивает внутритканевое превращение андрогенов в эстрогены. Вследствие этого гиперинсулинемия способствует внутритканевой повышенной концентрации эстрогенов и метаболитов эстрогенов у женщин в постменопаузе. Уровни эстрадиола (E2), эстрона (E1), 16α-OHE1 и 2-OHE1 в моче у женщин среднего возраста положительно коррелируют с уровнями инсулина [23]. На сегодняшний день подсчитано, что повышение ИМТ на 5 единиц у женщин после наступления менопаузы увеличивает риск рецептор-позитивного РМЖ на 33%. Помимо взаимосвязанной с гиперинсулинемией повышенной продукцией эстрогенов в адипоцитах молочной железы, гиперинсулинемия повышает синтез инсулиноподобного фактора роста-1 и рост эпителиальных клеток, запускает большую активность локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем, локальное повышение уровня ангиотензина II, что все вкупе создает условия для роста новых сосудов, запуска процесса неоангиогенеза, формируя благоприятное микроокружение для опухоли. Также отмечается увеличенная секреция провоспалительных медиаторов и цитокинов [24].

Молочная железа не прекращает подвергаться гормональному влиянию даже в постменопаузе, когда уровень синтезируемых яичниками и циркулирующих половых стероидов значительно снижается, что объясняется наличием в адипоцитах молочной железы всех ферментов, необходимых для интракринного стероидогенеза. 5α-ароматаза конвертирует циркулирующие предшественники андрогенов в биологически активные формы эстрогенов, основные исходные стероиды для синтеза — производные 5α-восстановленных андрогенов, особенно дигидротестостерон, являются наиболее мощными. Ожирение и связанная с ним гиперинсулинемия связаны со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны. У женщин в пери- и постменопаузе высокий ИМТ связан с более высоким уровнем биодоступного эстрадиола и тестостерона. Менделевские исследования демонстрируют, что генетически прогнозируемые более высокие эндогенные уровни общего и биодоступного тестостерона связаны с повышенным риском развития рака тела матки и молочной железы (ER+положительные опухоли).

Наличие заболеваний ОМТ, связанных с пролиферативной активностью, также рассматривается как фактор, связанный с повышенным риском РМЖ в течение жизни. На данный момент молочная железа рассматривается как неотрывный от других органов-мишеней (матка и эндометрий) орган-мишень к действию стероидных гормонов, что обуславливает единство протекающих механизмов, т.е. процессы, происходящие в молочных железах, находятся в тесной взаимосвязи с функцией репродуктивной системы, соответственно, наличие гормон-зависимых пролиферативных заболеваний ОМТ будет существенно повышать вероятность развития пролиферативной патологии молочных желез [5].

Значительное количество работ демонстрируют наличие такой связи: согласно исследованию от 2015 г. доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) присутствует у больных эндометриозом в 89,6% случаев: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) — 66,4%, узловая — 23,2% случаев [27]. В исследовании Т.Т. Тагиевой было отмечено, что сочетание фиброзно-кистозной мастопатии с миомой матки встречается у 86% больных, с генитальным эндометриозом достигает 90%, при гиперплазии эндометрия встречается у 60,5% пациенток, при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) ФКМ выявляется у каждой четвертой пациентки. В различные сроки 5-летнего диспансерного наблюдения у 12% больных с непролиферативной формой узловой мастопатии возникают пролиферативные изменения в молочных железах. При сочетании узловой мастопатии с внутренним эндометриозом и/или миомой матки частота дальнейшей пролиферации достоверно выше, чем в отсутствие гинекологической патологии, и составляет соответственно 14,7 и 4% [20]. В проспективном европейском исследовании, где изучалось развитие заболеваний молочных желез у 76 393 женщин с эндометриозом, было отмечено умеренное повышение риска ДДМЖ (ОР: 1,33, 95% ДИ: 1,09–1,63). Эндометриоз характеризовался повышенным риском как непролиферативных форм ДДМЖ, так и пролиферативных, который чаще наблюдался у пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию (ОР: 1,50, 95% ДИ: 1,12–2,03) [21].

В исследовании Т.В. Овсянниковой (2010 г.) у женщин с ДДМЖ почти в 2 раза чаще диагностировались миома тела матки и/или генитальный эндометриоз, (51,5% против 28,2%), в 6 раз чаще диагностировались воспалительные заболевания органов малого таза (41% против 6,5%), в 2,5 раза чаще отмечалась хроническая ановуляция (7,5 и 3,2% соответственно).

В исследовании Е.Н. Байлюк, 2010 г., также отмечается, что универсальность механизмов эстрогенозависимой пролиферации в органах-мишенях репродуктивной системы, например при миоме матки, может определять наличие пролиферативных заболеваний МЖ и может служить клиническим маркером пролиферативных форм ФКМ. У пациенток с миомой матки наиболее определяется сочетание: 1) в 58% с пролиферативными формами ФКМ; 2) в 34,7% с непролиферативными формами ФКМ; 3) у 4% пациенток при включении в исследовании был выявлен РМЖ [22]. У пациенток с лейомиомами матки в молочных железах в 2 раза увеличено количество очагов с высокой активностью пролиферации и апоптоза эпителия, у таких женщин двукратно увеличен индекс Гейла для 5 лет и 3-кратно на всю жизнь, что приводит к повышению относительного риска развития рака молочной железы по сравнению с таковыми у пациенток без миомы матки [8].

Данные больших когортных исследований и исследований типа «случай-контроль» также свидетельствуют о повышении риска: женщины с эндометриозом имеют повышенный риск РМЖ (ОР, 1,082; 95% ДИ, (1,001–1,169) и повышенный риск рака эндометрия (ОР, 1,662; 95% ДИ, (1,148–2,407). Эндометриоз был связан с более высоким риском развития ЗНО яичников, щитовидной железы и умеренно (на 4% выше) с РМЖ (SRR=1,04, 95% ДИ=1,00–1,09; n=20 исследований).

Длительно существующий дисбаланс — повышенный уровень эстрогенов и/или сниженный уровень прогестерона, дисфункция иммунной системы, приводящая к нарушению регуляции клеточной пролиферации, является основным провоцирующим фактором развития лейомиомы матки и некоторых видов рака. Менделевский анализ показал увеличение риска РМЖ у пациенток

с лейомиомой матки на 7% (ОШ=1,07, 95% ДИ: 1,02–1,11, *p*=0,002). Серия исследований демонстрирует, что женщины с высоким уровнем эстрогенов имели значительно более высокую распространенность рака яичников, рака молочной железы и опухолей головного мозга, что подтверждает теоретические исследования о том, что гормональная стимуляция может способствовать развитию этих злокачественных новообразований [32].

Овсянникова Т.В. при оценке степени выраженности структурных изменений в тканях молочной железы у пациенток с различным овуляторным статусом также демонстрирует корреляцию выраженности патологии молочных желез с наличием пролиферативных гинекологических заболеваний, даже с наличием регулярной овуляции [30]. У пациенток с регулярным менструальным циклом при эндометриозе, миоме матки, ВЗОМТ — наиболее выраженные патологические изменения по типу железистой гиперплазии и узловых образований в МЖ, второе место по выраженности гиперпластических процессов МЖ имеет группа пациенток с хронической ановуляцией при гиперандрогении овариального генеза (СПЯ), пациентки с олигоменореей и регулярным ритмом менструаций на фоне умеренной гиперэстрогении имеют умеренную патологию молочных желез. Гиперпролактинемия различного генеза у пациенток связана с умеренно выраженными изменениями в молочных железах. При функциональной гипоталамической аменорее у пациенток в большинстве случаев имеются гипопластические изменения молочных желез.

ОМИКСНЫЕ ПРЕДПОССЫЛКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

ДДМЖ — группа полиэтиологических заболеваний (преимущественно гормонозависимых по своей природе), эндогенным фактором в большинстве случаев являются длительность воздействия эстрогенов, дисрегуляция нервной системы, дисбаланс микронутриентов. Пик заболеваемости ДДМЖ приходится на возраст 30–50 лет. Фиброзно-кистозная болезнь МЖ является наиболее распространенным типом ДДМЖ [5].

Влияние существующей у пациентки ДДМЖ часто недооценивается как фактор, неразрывно связанный с риском формирования предпосылок для онкопроцесса молочной железы. ДДМЖ, в особенности пролиферативные формы, пролиферация с атипией, достоверно повышает вероятность РМЖ. В метаанализе более 40 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований [23] отмечается взаимосвязь ДДМ с риском РМЖ. Большая группа исследователей демонстрирует, что значительное снижение бремени рака могло бы быть связано с должным лечением ДДМЖ, особенно пролиферативных ее форм. У мастопатии и РМЖ общие факторы риска; патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет относительная или абсолютная хроническая гиперэстрогения; при мастэктомии в связи с РМЖ в тканях МЖ часто обнаруживают морфологические проявления мастопатии и предраковые изменения; у больных РМЖ чаще была предшествующая мастопатия. Наличие ДДМЖ является фактором риска развития РМЖ: доброкачественные пролиферативные заболевания с атипией или без нее увеличивают риск развития злокачественной патологии МЖ в 1,70, при атипии — в 3,93 раза.

В известном длительном исследовании [8] наблюдения за женщинами с предшествующими заболеваниями кумулятивный риск РМЖ зависит от типа ДДМЖ — непротиферативной, пролиферацивной формы, наличия пролиферации с атипией. Так, у женщин с ДДМЖ с атипический гиперплазией преобладают ипсилатеральные раковые заболевания по отношению к стороне доброкачественной биопсии (90 ипсилатеральных против 48 контралатеральных, p=0,070). Медиана времени до РМЖ составила 10,9 лет для группы пролиферации без атипии и 11,2 года для женщин без пролиферации (p=0,053). У женщин с атипичной гиперплазией время до DCIS было значительно короче (медиана 4,5 года), чем при инвазивном раке (медиана 9,1 года), что согласуется с возможным путем прогрессирования. При стратификации отмечается, что связь между степенью атипии и риском развития РМЖ обусловлена типом атипии, а не степенью, риск, связанный с атипичной дольковой гиперплазией, выше, чем риск диагностирования атипичной протоковой гиперплазии.

В каждом менструальном цикле в молочной железе происходят последовательные волнообразные процессы пролиферации и апоптоза. Ключевым состоянием при ДДМЖ является хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что в том числе приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности [5]. Здоровое состояние молочной железы будет зависеть от уравновешенных внутритканевых уровней E2 и P4, которые зачастую отличаются от сывороточных концентраций гормонов в 2–20 раз, что связано с внутритканевым стероидогенезом, происходящим непосредственно в ткани молочной железы. Абсолютная или относительная гиперэстрогения, недостаток продукции, резистентность рецепторов прогестерона, короткая ЛФ, которая может усугубляться изменениями, связанными с гиперпролактинемией, дефицитом 25-(OH)D, последовательно приводят к пролиферации эпителия протоков, увеличению длины и числа протоков, отеку и гиперплазии внутридольковой соединительной ткани, обструкции протоков, сопряжены с повышенным внутритканевым уровнем воспалительных цитокинов, что в итоге приводит к расширению альвеол с трансформацией в кистозные полости, а это для пациентки будет проявляться избыточным нагрубанием, болями, выделениями из соска [6, 20]. В последующем, при длительно сохраняющейся гиперэстрогении на фоне не спадающей повышенной активности синтеза эстрогенозависимых генов клеточного роста и постепенного длительного влияния канцерогенов и ксенобиотиков, происходит пролиферация аномальных клеток, отсутствие апоптоза измененных клеток. Процесс зачастую поддерживается существующей гиперпролактинемией, в том числе функционального генеза. Пролактин увеличивает содержание ER в ткани молочных желез, повышает чувствительность клеток к действию эстрадиола,

усиливает скорость роста эпителиальных клеток, повышает васкуляризацию тканей.

Дефицит прогестерона создает все условия для патологической клеточной пролиферации в ткани молочной железы: активации всех трех сигнальных путей клеточной пролиферации, патологического неоангиогенеза, нарушения контроля клеточного цикла, подавления апоптоза патологических клеток [14].

Распространенной теорией зарождения опухоли является генотоксическая теория: длительное воздействие токсинов любого происхождения может повреждать ДНК клетки, наличие промитогенных мутаций ДНК при поддержке естественных регуляторов пролиферации — эстрогенов создает базу для формирования опухолевого процесса. Эндогенные и экзогенные эстрогены стимулируют размножение нормальных клеток, увеличение числа клеточных делений повышает вероятность случайных генетических повреждений. При накоплении 3–7 подобных мутаций, не ликвидированных иммунной системой, эстрогенозависимая пролиферация трансформированных клеток приводит к развитию опухоли, которая поддерживается избыточной гормональной стимуляцией. Дефицит метилирования эстрогенов лежит в основе гиперактивации эстроген-опосредованного клеточного деления. Патологический рост в эстрогенозависимых тканях определяется не самим уровнем эстрогенов, а нарушением баланса его метаболитов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации [8]. Обкрадывание процесса метилирования ДНК приводит к пассивности генов супрессоров опухолевого роста, а также гена *COMT* (Катехол-О-метилтрансферазы), ответственного за полную инактивацию эстрогенов. Биотрансформация эстрона и эстрадиола приводит к образованию производных катехина, таких как 4-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрон, которые считаются канцерогенными продуктами метаболизма, в то время как 2-метоксиэстрогены считаются антипролиферативными и защищающими от канцерогенеза, метаболит 16α-OHE1 способен ковалентно связываться с ER, ядерными белками-гистонами и с ДНК, в результате чего происходит пролонгирование эстрогенной активности (эстроген-зависимого пролиферативного сигнала), а также инициация генотоксических повреждений ДНК, являясь, таким образом, сильным канцерогеном для клеток-мишеней. 2-OHE1 не влияет на пролиферацию клеток — напротив — при соединении с рецептором защищает от связывания с ним более агрессивных форм эстрогенов, в то время как 16α-OHE1 наоборот стимулирует клеточный рост и является агонистом эстрогена, может ковалентно необратимо связываться как с локусами эндоплазматического ретикулума, так и с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов. Изучение этих метаболитов выявило значимую связь между уровнем 16α-OHE1 и риском развития опухолей в эстроген-зависимых тканях. Тогда как при повышении уровня 2-OHE1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [5].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что для поддержания нормального здорового баланса как у пре-, так и у постменопаузальных женщин необходимо, чтобы концентрация 2-OHE1 превышала концентрацию 16α-OHE1 минимум в два раза. При понижении соотношения 16-α-OHE1 над 2-OHE1статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [13]. В случае повышенного содержания 16а-гидроксиэстрона патологические пролиферативные процессы в гормон-зависимых органах и тканях многократно усиливаются. Таким образом, на настоящий момент установлено, что соотношение метаболитов эстрадиола 2-OHE1/16a-OHE1 является универсальным биологическим маркером определения риска и прогноза развития опухолей в эстроген-зависимых органах [8, 10].

В ткани РМЖ обнаружена значимая интенсификация процессов метаболизма эстрогенов:

- у женщин репродуктивного возраста уровень 2-OHE возрос в 6,4 раза, а 16αOH-E1 — в 16,7 раза;
- у перименопаузальных женщин содержание 2OH превышало норму в 6 раз, а 16αOH-E — в 17,3 раза;
- у менопаузальных содержание 2OHE — в 6,8 раза, а 16αOHE1 — в 11 раз по сравнению с интактной тканью молочной железы, полученной в ходе редукции. В опухолевой ткани РМЖ отмечено снижение коэффициента 2OHE/16αOH-E1: в постменопаузе в 1,6 раза, в пременопаузальном и репродуктивном возрасте — в 2,5–2,9 раза [11].

Самым частым клиническим проявлением ДДМЖ является масталгия, ее испытывают примерно 60–75% женщин репродуктивного возраста в разные периоды жизни. Большинство женщин, длительно испытывающих напряжение и боль, отмечают негативное воздействие данного состояния на свою трудовую, физическую активность и эмоциональное состояние, половую жизнь, боятся недиагностированных онкологических заболеваний в молочной железе, у них постепенно развивается астенизация, повышается риск депрессивных состояний. Масталгия не является маркером раковой трансформации, но может служить показателем гормональных нарушений [16]. Риск РМЖ увеличивается только при длительной, более двух лет течения, продолжительности существования масталгии. Циклическая масталгия встречается чаще ациклической, характерна для раннего репродуктивного возраста, связана с функциональными изменениями ткани в лютеиновую фазу цикла, часто беспокоит вместе с синдромом предменструального напряжения, диспептическими явлениями, самостоятельно купируется с началом менструации [5].

При обращении пациентки с ДДМЖ требуется проведение обследование согласно клиническим рекомендациям «Доброкачественная дисплазия молочной железы», 2024 г.

Помимо направления на обследование, необходим тщательный осмотр пациентки для исключения объемных пальпируемых образований, изменения внешнего вида молочной железы, состояния кожи, ареолы или соска. Рак молочной железы обычно проявляется в виде уплотнения в молочной железе, как правило безболезненного. До 90% новообразований молочной железы имеют доброкачественную природу, например, фиброаденоматоз, кисты и фиброзно-кистозные изменения. Однако при обнаружении включения в молочной железе, особенно если оно неподвижно, твердое, каменистое, неправильной, бугристой формы («шип»),

стоит насторожиться в отношении выявления узла онкологической природы. Также опасны любые изменения формы и размера груди: безболезненные изменения кожи, включая локальные покраснения, втяжения, ямочки, потеря рисунка, язвы, нехарактерный розовый цвет кожи; изменения сосков и ареолы: плотное втяжение, выворачивание, выделения, мокнущие безболезненные язвочки.

Несмотря на распространенное среди клиницистов и обывателей мнение, боль в груди без других признаков сама по себе редко является проявлением рака молочной железы. Доброкачественные образования обычно не вызывают изменений кожи и часто являются гладкими, подвижными и хорошо отграниченными. Тем не менее фиброаденомы и напряженные кисты — часто твердые и плотные на осмотре.

При обследовании женщин врач руководствуется унитарной для всех исследований молочных желез описательной классификацией «Системы данных результатов визуализации молочных желез» (BI-RADS — Breast Imaging-Reporting and Data System). При результатах BI-RADS 1 или 2 пациентку наблюдает, назначает терапию врач акушер-гинеколог, при BI-RADS 4–6 — врач-онколог. При BI-RADS 0 или 3 необходима консультация онколога с определением тактики ведения.

При исключении ЗНО женщины с ДДМЖ находятся под наблюдением врача — акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь с учетом сопутствующей гинекологической патологии. Акушер-гинеколог назначает терапию только пациенткам с диффузными формами ДДМЖ. Задачами лечения являются: нормализация баланса половых гормонов; уменьшение гиперэстрогении как на системном уровне, так и на уровне рецепторного аппарата клеток в ткани МЖ; подавление процессов избыточной пролиферации железистого эпителия МЖ, нормализация обменных процессов, борьба со влиянием стресса на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одно из эффективных средств лечения, которое отвечает большинству поставленных задач — препарат «Индолкарбинол», включенный в клинические рекомендации, Индинол Форто. Этот препарат неоднократно подтверждал свою эффективность в клинических исследованиях с различным дизайном и разрешен для применения с 18 лет, рекомендуется взрослым женщинам для лечения циклической масталгии при ДДМЖ.

Индолкарбинол является уникальным универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы (действует и как антиэстроген, и как антипролиферативный фактор), что связано и со способностью данного соединения блокировать все основные (гормон-зависимые и гормон-независимые) пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост (уменьшает потенциал клеточной пролиферации, конкурируя с активными эстрогенами за связывание с ER и стимулируя образование 2-OHE1, метаболита эстрогена с антипролиферативными свойствами, через усиление экспрессии изоформы цитохрома P450 CYP1A1, гидроксилирующей эстрон); а также индуцировать избирательный апоптоз (программированную клеточную гибель) опухолевых клеток (связываясь с арилуглеводородными рецепторами); уменьшать тканевое воспаление за счет снижения уровня интерлейкина Il6, что приводит к супрессии циклооксигеназы 2-го типа и синтеза провоспалительных простагландинов; оказывать анальгезирующий эффект, бороться с оксидативным стрессом и модулировать нормальный иммунный процесс в МЖ.

Индолкарбинол является уникальным веществом, т.к. оказывает противодействие гиперпластическому, в том числе опухолевому процессу практически на всех его уровнях: геномном (активация опухоль-супрессорных генов и супрессия генов, стимулирующих онкогенез), молекулярном (блокировка пролиферативных сигналов на всем их протяжении — от рецепторов до ядерных белков и ДНК) и надмолекулярном (торможение процессов клеточной миграции и инвазии).

Способность тормозить эстрогенозависимую активность открывает широкие перспективы для совместной терапии ДДМЖ и гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы (миометрий, эндометрий, экзо- и эндоцервикс), что подтверждается данными различных исследований *in vitro* и некоторых исследований *in vivo*.

Индолкарбинол является перспективным средством для восстановления метаболических процессов в жировой ткани, т.к. во многих исследованиях *in vitro* и *in vivo* значимо влиял на снижение массы тела, накопление жира и инфильтрацию макрофагов в жировой ткани, улучшал толерантность к глюкозе, снижал уровень глюкозы, инсулина и липидов в крови, ингибировал накопление липидов в клетках, подавлял экспрессию генов *сиртуин 1* (*SIRT1*), *C/EBPα*, *PPARγ2* и *aP2*, которые тесно связаны с дифференцировкой адипоцитов. При употреблении женщинами с избыточной массой тела в пременопаузе Индолкарбинола значительно повышалось соотношение метаболитов эстрогенов 2OHE1 в моче к 16αOHE1 (что связано с повышением эстроген- 2-гидроксилирования; значения были аналогичны таковым у женщин с нормальным весом). Индолкарбинол может быть рассмотрен как перспективное средство для лечения и профилактики ожирения и связанных с ним заболеваний у людей, особенно это ценно для женщин с ДДМЖ и избыточной массой тела.

Индинол Форто — лекарственный фармацевтический препарат с зарегистрированным международным непатентованным названием, обладает стабильностью эффекта, не является экстрактом лекарственного растения, его нельзя приравнивать к биологически-активным добавкам (БАДам). Принимается курсами, внутрь, 2 раза в сутки по 200 мг. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Капсулы принимают перед едой. Длительность курса лечения — 6 месяцев.

Эффективность Индинол Форто была продемонстрирована в различных клинических исследованиях с участием женщин разного возраста, различными данными гинекологического анамнеза и ИМТ. Индинол Форто подавляет индукцию эстрогензависимых генов и чрезмерную клеточную эстрогензависимую стимуляцию, вызывает избирательную гибель клеток молочной железы

с аномальной пролиферативной активностью, блокирует цитокиновые механизмы, стимулирующие патологический клеточный рост в тканях молочной железы, нормализует баланс метаболитов эстрогенов.

В 2010–2012 гг. в РФ было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование препарата Индинол® Форто. Препарат назначался в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. пациенткам с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (n=156 женщин, возраст 20–45 лет). По данным исследования через 6 месяцев у 84% пациенток было отмечено купирование боли и нагрубание молочных желез, 89% пациенток (согласно УЗИ), уменьшение и стабилизация размеров кист, у 82% пациенток была зарегистрирована нормализация соотношения 2-OHE1/16α -OHE1 [27].

Исследование «АФРОДИТА» проводилось в 9 исследовательских центрах Российской Федерации в 2022–2023 годах, в нем принимали участие 100 женщин репродуктивного возраста (старше 18 лет) с ДДМЖ, которые получали Индолкарбинол на протяжении 6 месяцев по 200 мг 2 раза в день. Целью исследования было оценить влияние препарата на течение циклической масталгии на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (фиброзно-кистозной болезни) в условиях рутинной клинической практики. Результаты показали значимое уменьшение болевого синдрома через 3 и через 6 месяцев лечения, значимое уменьшение суммарного размера кист по данным УЗИ и маммографии; значимое уменьшение доли женщин с расширенными протоками МЖ к окончанию 3 месяцев наблюдения. Препарат Индолкарбинол — единственный негормональный лекарственный препарат с доказанным влиянием на структуру ткани молочных желез по результатам оценки BI-RADS [28].

В открытом наблюдательном исследовании с участием 164 женщин 18–35 лет с ДДМЖ (фиброзно-кистозной мастопатией) и избыточным весом пациентки были разделены на 2 группы. Первая в течение 6 месяцев получала Индолкарбинол 200 мг 2 раза вдень, вторая группа получала данный препарат совместно с индивидуальной диетотерапией. Было отмечено достоверное улучшение показателей УЗИ МЖ в обеих группах, в том числе при применении в монотерапии Индолкарбинола, а также улучшение клинической и диагностической выраженности заболевания и повышение качества жизни пациенток с более выраженной положительной динамикой показателей во второй группе [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевые звенья патогенеза ДДМЖ — патологический рост и повышенная митотическая активность клеток эстрогенозависимых тканей. Наряду с нарушением процессов апоптоза измененных патологичных клеток эти состояния развиваются и поддерживаются на фоне хронического дефицита прогестерона, опосредуются патологическим влиянием абсолютной/относительной гиперэстрогении, в том числе при нарушении баланса метаболитов эстрогенов, накоплением и преобладанием пролиферативного 16-α-OHE_1 над физиологическим 2-OHE_1. Многообразие болезней и эндокринных состояний, приводящих одновременно и к дефициту прогестерона и нарушению баланса метаболитов эстрогенов, определяет высокое распространение ДДМЖ в популяции и создает все условия для возможного развития пролиферативных форм ДДМЖ, что является фактором риска прогрессирования патологического состояния и перехода в онкологический процесс. Эндогенная продукция эстрогенов связана с риском рака молочной железы у женщин в постменопаузе, ключевым фактором является интрамаммарный синтез эстрогенов в жировой ткани из неактивных предшественников андрогенов на фоне ожирения. Ожирение является независимым фактором риска РМЖ как в пременопаузе, так и в постменопаузе, связано с повышенным риском развития ER+ РМЖ в постменопаузе и ER-/PR- РМЖ в пременопаузе. Лечение ожирения — эффективный вклад в профилактику развития РМЖ.

Использование для коррекции ДДМЖ селективного модулятора рецептора эстрогенов, Индолкарбинола, помимо высокой клинической эффективности лечения мастодинии, фиброзно-кистозной болезни, будет оказывать целевое патогенетически обоснованное профилактическое влияние на ключевые сигнальные пути долгосрочного риска развития РМЖ, контролирующие различные клеточные события, включая рост, пролиферацию, дифференцировку клеток, воспаление, апоптоз и иммунитет.

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. Веснина А.Ф. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ужегова Ж.А. — существенный вклад в получение и анализ данных.

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. Southey MC, Winship I, Nguyen-Dumont T. PALB2: research reaching to clinical outcomes for women with breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14(1):9. doi: https://doi.org/10.1186/s13053-016-0049-2
2. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549-553. doi: https://doi.org/10.26444/aaem/75943
3. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2022;66:62-68. doi: https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.09.007
4. Ghosh K, Vierkant RA, Frank RD, Winham S, Visscher DW, et al. Association between mammographic breast density and histologic features of benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):134

5. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007;335(7630):1134. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.39367.495995.AE
6. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019;145:1719–30
7. Zhao H, Yang H, Li Z, Ge Z, Zhou M, Li L, He J. Urine levels of estrogen and its metabolites in premenopausal middle-aged women with different degrees of obesity and their correlation with glucose and lipid metabolism. *Heliyon.* 2023;9(11):e22362
8. Байлюк Е.Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2010. — №1 — С. 98-105 [Baylyuk E. N. Clinicomorphologic features of proliferative processes in mammary gland of patients with uterine myoma/ E. N. Baylyuk // *Journal of Obstetrics and Women's diseases.* Issue 1. — 2010. — T. LIX. — pp. 98-105.]
9. Zhao C, Shang A, Wu H, Li Q, Peng L, Yue C. Causal relationship between genetically predicted uterine leiomyoma and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Aug 29;15:1429165. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1429165
10. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2010. — Т.4. — №2. — С. 28-32 [Ovsyannikova T.V., Abilities of therapy for dyshormonal mammary gland pathology in females with gynecological diseases / *Obstetrics, gynecology and reproduction.* — 2010. — Vol.4. — No. 2. — pp. 28-32]
11. Collins LC, Aroner SA, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ, Tamimi RM. Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses' Health Studies. *Cancer.* 2016;122(4):515-20. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.29775
12. Visscher DW, Frost MH, Hartmann LC, Frank RD, Vierkant RA, et al. Clinicopathologic features of breast cancers that develop in women with previous benign breast disease. *Cancer.* 2016;122(3):378-85. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.29766
13. Ruan X, et al. The ratio of the estradiol metabolites 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16α-hydroxyestrone (16-OHE1) may predict breast cancer risk in postmenopausal but not in premenopausal women: two case-control studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(5)
14. Zhao H, Yang H, Li Z, Ge Z, Zhou M, Li L, He J. Urine levels of estrogen and its metabolites in premenopausal middle-aged women with different degrees of obesity and their correlation with glucose and lipid metabolism. *Heliyon.* 2023;9(11):e22362
15. Harvie M, et al. Randomised controlled trial of intermittent vs continuous energy restriction during chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 2022;126(8):1157-1167
16. Краснопольская К.В., Балан В.Е., Ершова И.Ю., и соавт. Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии // *Гинекология.* — 2021. — №4 [Krasnopolskaya KV, Balan VE, Ershova IYu, Skorik EO, Malygin SE, Orazov MR, Toktar LR, Lagutina EV. Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy. *Gynecology.* 2021;23(4):354–363]. doi: https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201084
17. Сметник В.П., Гависова А.А., Билак Н.П., Друх В.М. Эффективность индолкарбинола при циклической мастодинии. // *Проблемы репродукции.* — 2013. — №5. — С. 4953 [Smetnik V.P., Gavisova A.A., Bilak N.P., Drukh V.M. Indolecarbinol efficacy for mastalgia treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(5):49-53.]
18. Amarakoon D, Lee W-J, Tamia G, Lee S-H. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2023;14(1):347-366. doi: https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531
19. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Ярмолинская М.И. Морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием // *РМЖ. Медицинское обозрение.* — 2018. — № 10. — С. 22–25 [Vandeeva E.N., Protasova A.E., Raskin G.A., Yarmolinskaya M.I. Morphological features of benign mammary dysplasia in women with endometriosis-associated infertility // *RMJ.* Medical Review. 2018. № 10. P. 22–25.]
20. Тагиева, Тарана Теймур кызы. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез в практике гинеколога: диагностика, прогнозирование, тактика ведения: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.01 / Тагиева Тарана Теймур кызы; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН]. — Москва, 2009. — 46 с. [Tagieva, Tarana Teymur kyzy. Fibrocystic breast disease in gynecologist's practice: diagnosis, prognosis, management tactics: abstract of the dissertation... Doctor of Medical Sciences: 14.00.01 / Tagieva Tarana Teymur kyzy; [Place of protection: Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Russian Academy of Medical Sciences]. — Moscow, 2009. — 46 p.]
21. Farland L V., Tamimi RM, Heather Eliassen A, et al. A prospective study of endometriosis and risk of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(3):545-552. doi: https://doi.org/10.1007/s10549-016-3957-y
22. Байлюк, Е. Н.Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / Байлюк Евгений Николаевич; [Место защиты: ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии РАМН»]. - Санкт-Петербург, 2008. - 117 с. : 31 ил. [Baylyuk, E. N. Clinical and morphological features of proliferative processes in the mammary gland in patients with uterine fibroids : dissertation... Candidate of Medical Sciences : 14.00.01 / Bailyuk Evgeny Nikolaevich; [Place of defense: State Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Russian Academy of Medical Sciences»]. - Saint Petersburg, 2008. - 117 p. : 31 ill.]
23. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(3):569-575. doi: https://doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6
24. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5):239. doi: https://doi.org/10.1186/bcr628
25. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Содержание метаболитов эстрона в периферических жидкостях и тканях у женщин, больных раком молочной железы, разного возраста и репродуктивного статуса // *Фундаментальные исследования.* — 2013. — № 7-2. — С. 319-323 [Kit O.I, Franciync E.M., Bandovkina V.A., Shatova Y.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P. Estrone's metabolites content in the peripheral liquids and tissues among the patients with breast cancer of different ages and reproductive state. *Fundamental research.* №7, 2013]
26. Amarakoon D, Lee W-J, Tamia G, Lee S-H. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2023;14(1):347-366. doi: https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531
27. Киселев В.И., Сметник В.П. и др. Индолкарбинол — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. // *Акушерство и гинекология.* — 2013. — №7. — С. 56–62 [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V. Indolkarbinol (Indinol Forto) — a method of multitarget therapy with cyclic mastodynia. *Obstetrics and gynecology.* 2013;7:56–62].
28. Ашрафян Л.А., Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., с соавт. Влияние препарата индолкарбинола на течение циклической масталгии на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы в условиях рутинной клинической практики (исследование «АФРОДИТА»). // *Акушерство и гинекология.* — 2024. — № 2 [Ashrafyan L, Rozhkova N, Prokopenko S, et al. The influence of indolcarbinol on cyclic mastalgia caused by benign breast dysplasia in routine clinical practice (research "APHRODITA"). *Akushrstvo i Ginekologiya*. 2024;2;134-142]. doi: https://doi.org/10.18565/aig.2024.35

Рукопись получена: 31.05.2025. Одобрена к публикации: 02.06.2025. Опубликована online: 30.06.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Веснина Анна Федоровна**, к.м.н. [**Anna F. Vesnina**, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 4108-9201; e-mail: annvesnina@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
Ужегова Жанна Александровна [Zhanna A. Uzhegova, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3126-3132; SPIN-код: 6390-9586; e-mail: joanna4@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Веснина А.Ф., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А. Молочная железа: фокус на метаболическое здоровье // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 37-47. doi: https://doi.org/10.14341/brh12767

TO CITE THIS ARTICLE:

Vesnina AF, Andreeva EN, Uzhegova ZA. Mammary Gland: Focus on metabolic health. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(2):37-47. doi: https://doi.org/10.14341/brh12767