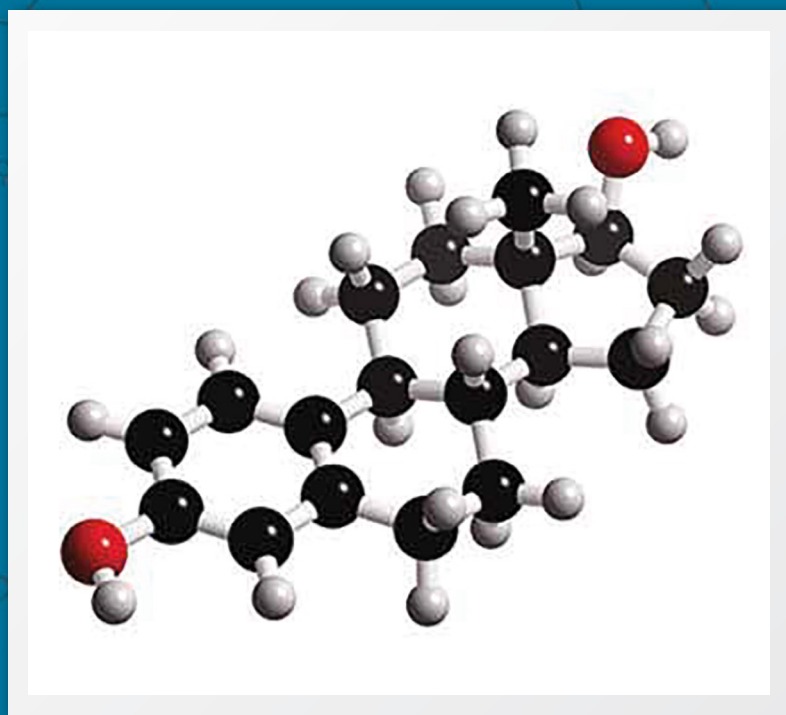


ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 4, №3 Сентябрь 2025



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

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 8

И.И. Бармина

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсартова

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ». ВЕРСИЯ ОТ 2025 ГОДА

Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсартова,
О.Р. Григорян, И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко,
А.А. Сметник, Л.В. Сутурина, О.С. Филиппов,
Е.В. Шереметьева, Е.В. Уварова, Е.П. Хащенко,
Г.Е. Чернуха, М.И. Ярмолинская

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БАРДЕ-БИДЛЯ

Р.М. Гусейнова, М.Г. Рафаелян, А.А. Аверкина,
Е.Д. Флитман, Д.А. Копытина, О.В. Васюкова,
И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА, 46 XY, SRY+

В.Д. Анкина, Е.В. Морозова, А.Ф. Веснина,
Л.В. Савельева

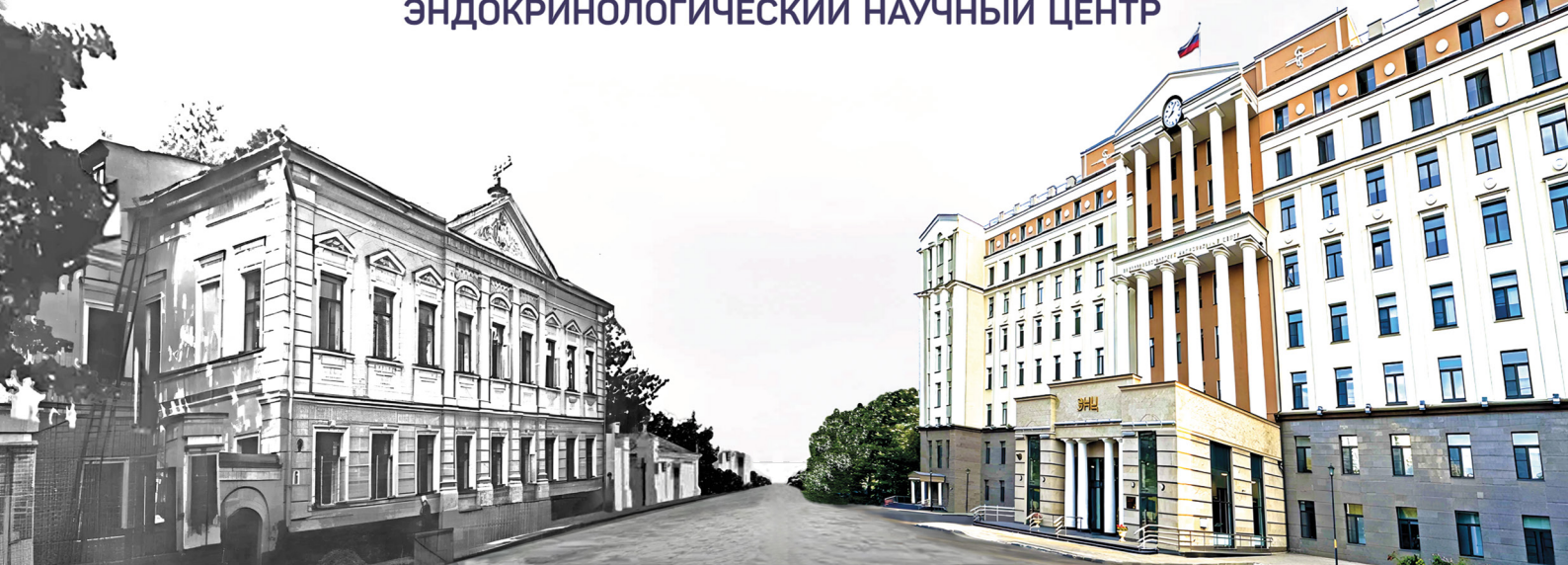
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД НА СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ: СИНЕРГИЯ ПОДХОДОВ

Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, М.И. Ярмолинская,
М.Б. Хамошина, Л.В. Сутурина, Ф.Ф. Бурумкулова,
О.Р. Григорян, О.Ю. Сухарева, А.В. Тиселько,
С.Ю. Воротникова, Н.Ю. Арбатская, И.И. Дедов



ЭНЦ | 100

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР



Государственный научный центр Российской Федерации
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

1925-2025

Дорогие друзья!

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

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

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

Вестник репродуктивного здоровья

Том 4, №3

Сентябрь

2025

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

БАРМИНА И.И., к.м.н.

ЗАВЕДУЮЩИЙ РЕДАКЦИЕЙ

МИХЕЕВ Р.К., к.м.н.

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., академик РАН, д.м.н., профессор

ОРЛОВА Я.А., д.м.н.

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

ПЕТРУХИН В.А., д.м.н., профессор

РОЖИВАНОВ Р.В., д.м.н.

ТИСЕЛЬКО А.В., к.м.н.

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н.

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

- Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии 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, к.м.н.
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 12.09.2025 г.
Подписано в печать 30.09.2025 г.
Печать офсетная
Тираж 4000 экз.

Свидетельство о регистрации средств
массовой информации ПИ № ФС-7726540

FOUNDERS & PUBLISHER

- Endocrinology Research Centre,
- Russian Association of Endocrinologists

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

EDITORIAL OFFICE:

Deputy Editor-in-chief

Barmina I.I.

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

Managing editor

Mikheev R.K., MD, PhD, Moscow, Russia

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

E-mail: robert.mikheev@yandex.ru

WEB:

www.vrz-endojournals.ru

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

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

Bulletin of Reproductive Health

Vol. 4 Issue 3

September

2025

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

Robert K. MIKHEEV, MD, PhD, 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, academician of RAS, Moscow

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НОВОСТИ		NEWS
И.И. Бармина НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 8	5	Barmina I.I. REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 8
РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ		EDITORIALS
Е.Р. Роживанова, Р.В. Роживанов, Е.В. Морозова, К.Е. Гайдайчук, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ	12	Rozhivanova E.R., Rozhivanov R.V., Morozova E.V., Gaidaichuk K.E., Mel'nichenko G.A., Andreeva E.N., Mokrysheva N.G. METHODS OF CORRECTION OF HYPOGONADISM SYNDROME IN MEN AND LONG-TERM RESULTS OF DRUG TREATMENT
Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА	20	Andreeva E.N., Absatarova Y.S. POSSIBILITIES OF NON-HORMONAL THERAPY IN THE CORRECTION OF MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова, О.Р. Григорян, И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, А.А. Сметник, Л.В. Сутурина, О.С. Филиппов, Е.В. Шереметьева, Е.В. Уварова, Е.П. Хащенко, Г.Е. Чернуха, М.И. Ярмолинская КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ». ВЕРСИЯ ОТ 2025 ГОДА	28	Adamyam L.V., Andreeva E.N., Absatarova Y.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A., Smetnik A.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Sheremetyeva E.V., Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Chernukha G.E., Yarmolinskaya M.I. RUSSIAN NATIONAL CLINICAL RECOMMENDATIONS «POLYCYSTIC OVARY SYNDROME». VERSION OF 2025 YEAR
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
Р.М. Гусейнова, М.Г. Рафаелян, А.А. Аверкина, Е.Д. Флитман, Д.А. Копытина, О.В. Васюкова, И.Р. Минниахметов, Р.И. Хусаинова СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БАРДЕ-БИДЛЯ	40	Guseinova R.M., Rafaelyan M.G., Averkina A.A., Flitman E.D., Kopytina D.A., Vasyukova O.V., Minniakhmetov I.R., Khusainova R.I. A CASE OF DELAYED DIAGNOSIS OF BARDET-BIEDL SYNDROME
В.Д. Анкина, Е.В. Морозова, А.Ф. Веснина, Л.В. Савельева КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА, 46 XY, SRY+	47	Ankina V.D., Morozova E.V., Vesnina A.F., Savel'eva L.V. CLINICAL CASE OF DISORDER OF SEX DEVELOPMENT, 46 XY, SRY+
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, М.И. Ярмолинская, М.Б. Хамошина, Л.В. Сутурина, Ф.Ф. Бурумкулова, О.Р. Григорян, О.Ю. Сухарева, А.В. Тиселько, С.Ю. Воротникова, Н.Ю. Арбатская, И.И. Дедов МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД НА СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ: СИНЕРГИЯ ПОДХОДОВ	53	Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Yarmolinskaya M.I., Khamoshina M.B., Suturina L.V., Burumkulova F.F., Grigoryan O.R., Sukhareva O.Y., Tiselko A.V., Vorotnikova S.Y., Arbatskaya N.Y., Dedov I.I. A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: SYNERGY OF METHODS

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 8



© И.И. Бармина*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антимюллеров гормон; склеротерапия эндометриом; материнская смертность; управление медицинскими ошибками.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 8

© Irina I. Barmina*

Federal State Budgetary Institution «I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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: anti-muller hormone; endometrioma sclerotherapy; maternal mortality; medical error management practices.

РАЗДЕЛ 1.

Управление ошибками в медицинских центрах вспомогательных репродуктивных технологий

Медицинские центры, занимающиеся вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), сталкиваются с высокой степенью сложности процессов и рисков ошибок, возникающих как в стенах лабораторий, так и в клинической практике. Несмотря на строгий контроль качества и наличие протоколов безопасности, ошибка остается неизбежностью даже в лучших клиниках. Вопрос правильного управления такими ситуациями становится ключевым аспектом повышения уровня доверия пациентов и поддержания стандартов медицинской практики.

Недавнее исследование, проведенное группой специалистов Европейского общества человеческой репродукции и эмбриологии (ESHRE), проливает свет на разнообразие подходов центров к управлению ошибками, включая системы отчетности, коммуникации внутри команды и информирование пациентов о произошедших инцидентах [1]. Исследование основывалось на опросе сотрудников различных центров, охватившем глобальное сообщество профессионалов ВРТ через список рассылки членов ESHRE.

Онлайн-опрос был разработан с использованием онлайн-инструмента SurveyMonkey и состоял из 17 вопросов по трем областям: управление ошибками в центре ВРТ, отчетность в национальные комитеты и раскрытие информации о несоответствиях пациентам. В ходе иссле-

дования было получено 464 ответа. После исключения недействительных данных итоговая выборка составила 387 респондентов.

Большинство участников (71,6%) подтвердили наличие систематических лабораторных и клинических несоответствий, которые в основном выявляются с использованием цифровых технологий. Ошибки фиксируются в зависимости от их значимости, включая потенциально опасные нарушения.

При обсуждении инцидентов 85,8% центров сообщают о регулярных встречах для их рассмотрения. Однако практика информирования Национальных комитетов по аккредитации и пациентов значительно различается. Только 15,1% респондентов сообщили о всех типах инцидентов в Комитеты, тогда как 65,6% предоставили информацию только о крупных несоответствиях.

Большинство центров (52%) регулярно информируют пациентов о возникших несоответствиях, что свидетельствует о стремлении к прозрачности в оказании медицинской помощи. Однако 11,7% участников указали на отсутствие информирования пациентов, что свидетельствует о пробелах в коммуникационной политике некоторых организаций.

Была представлена систематизация ошибок в зависимости от звена, ответственного за конкретную процедуру. Представленные далее результаты иллюстрируют различные типы ошибок, зафиксированных в лабораториях, клинических отделениях и отделении медсестер/младших акушерок в центрах вспомогательных репродуктивных технологий.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



1. Типы зарегистрированных лабораторных ошибок

- ✓ Ошибки оборудования (например, выход из строя приборов) зарегистрированы почти всеми респондентами (89,8%).
- ✓ Операторы допускают ошибки при работе с оборудованием (неправильное обращение с чашками Петри, повреждение образцов, неправильное использование устройств и маркировка пробирок), которые составляют значительную долю (87,9%).
- ✓ Нарушения процедур лаборатории (несоблюдение стандартных операционных процедур, потеря или неверная обработка образцов) встречаются часто (75,4%).
- ✓ Ошибки ввода данных регистрируются реже, но все равно довольно распространены (61,4%).
- ✓ Другие ошибки, такие как нарушения конфиденциальности и незначительные отклонения от стандартов, встречаются значительно реже (всего 8,0%).

Этот набор показателей свидетельствует о том, что большая часть лабораторий осознает необходимость регистрации основных видов ошибок, связанных с оборудованием и действиями операторов, однако практика отслеживания нарушений в процедурах и вводе данных требует большего внимания.

2. Типы зафиксированных врачебных ошибок

- ✓ Процедура лечения, определенная местными медицинскими властями (включая ошибки в овариальной стимуляции, заборе яйцеклеток и переносе эмбрионов), фиксируется большинством клиник (77,7%).
- ✓ Ошибки гормонального лечения, определяемые местным медицинским органом, также широко представлены (62,0%).
- ✓ Коммуникационные ошибки с пациентами (переписка, телефонные звонки, письма и календарные ошибки) достаточно распространены (66,5%).
- ✓ Информация, предоставляемая пациентам, и базовая диагностика отмечены менее распространенными проблемами (около половины врачей указывают на подобные случаи).

Эти данные подтверждают, что значительная часть ошибок связана именно с техническими аспектами процедур и коммуникационными вопросами, что подчеркивает важность тщательного контроля исполнения и обсуждения инцидентов внутри клиники.

3. Типы зафиксированных ошибок медсестер и младших акушеров (наряду с врачами медперсонал сталкивается с собственными видами ошибок):

- ✓ Наиболее частыми считаются ошибки в предоставлении информации пациентам по использованию препаратов (таких как преднаполненные ручки-инъекторы) — эта проблема встречается практически повсеместно (70,6%).
- ✓ Более трети работников отметили ошибки в проведении базовых измерений (вес, рост, индекс массы тела), что связано с рутинными процедурами, подверженными человеческому фактору.
- ✓ Треть отмечают проблемы с языковой адаптацией, особенно в отношении пациентов, не говорящих на официальном языке страны.

- ✓ Часто возникают ошибки, связанные с коммуникацией (письма, звонки, записи), отраженные более чем половиной респондентов (78,4%).

Это отражает тот факт, что медсестры и младшие акушерки регулярно взаимодействуют с пациентами и обеспечивают первичную диагностику, что делает риск возникновения ошибок значимым фактором повседневной деятельности.

Результаты исследования могут не отражать реальную ситуацию во всех центрах ЭКО, так как выборка может быть смещена в сторону практик, характерных для стран с более высоким уровнем участия респондентов (например, Испания, Великобритания, Италия). Также нельзя исключать вероятность получения нескольких ответов от одного и того же центра. Несмотря на анонимность опроса, участники склонны давать ответы, которые считают социально приемлемыми.

Исследование выявило ряд ключевых моментов относительно текущих практик управления ошибками в центрах ВРТ.

1. Регистрация ошибок: большинство опрошенных центров систематически фиксируют клинические и лабораторные ошибки, преимущественно используя цифровые платформы. Однако отдельные учреждения не ведут учет ошибок ввиду отсутствия необходимых инструментов либо законодательных требований.
2. Обсуждение инцидентов: регулярные встречи по обсуждению случаев являются основным инструментом анализа происшествий — около 86% респондентов указали на регулярность таких встреч.
3. Риск-менеджмент: многие центры применяют инструменты оценки риска, такие как анализ режимов отказов и последствий и корневой причины, однако лишь четверть учреждений используют электронную коммуникацию для распространения информации среди персонала.
4. Сообщение пациентам: почти половина участников опроса сообщили, что центр всегда уведомляет пациента о случившихся инцидентах, подчеркивая важность прозрачности и этического подхода к пациенту.
5. Отчетность перед компетентными органами: лишь небольшая доля центров сообщает обо всех видах ошибок регуляторным органам, большинство же ограничивается крупными случаями, что подчеркивает необходимость улучшения системы отчетности.

Эти данные свидетельствуют о значительных различиях в подходах к решению проблемы ошибок между центрами и странами, подчеркивая отсутствие стандартизации в подходе к классификации и обработке ошибок.

Рекомендации по улучшению практики управления ошибками. Основываясь на результатах исследования, специалисты предложили следующие практические шаги для совершенствования методов обработки ошибок в центрах ВРТ.

- ✓ Создание специализированных команд или назначение лиц, ответственных за обработку инцидентов.
- ✓ Организация регулярных совещаний по разбору ошибок и выработке стратегий предотвращения повторений.
- ✓ Разработка учебных курсов для руководства центров, посвященных важности идентификации и раскрытия ошибок.

- ✓ Применение симуляционного обучения для критических этапов лечения.
- ✓ Обучение методикам эффективного общения с пациентами в ситуациях ошибок.
- ✓ Стандарты публичного раскрытия политики уведомления пациентов об ошибках.
- ✓ Установление минимальных нормативов для обязательной отчетности об ошибках, обеспечиваемых государственными регуляторами.

Кроме того, предлагается создать базу знаний и опыта, основанную на реальных случаях, для дальнейшего изучения и обмена информацией между медицинскими центрами.

Таким образом, несмотря на высокий уровень внимания к вопросам безопасности в области репродуктивных технологий, многие аспекты остаются недостаточно урегулированными. Результаты проведенного исследования показывают потребность в усилении мер по повышению культуры безопасности, обучению персонала эффективному раскрытию ошибок и внедрению универсальных критериев отчетности и классификаций инцидентов. Эти меры позволят повысить доверие пациентов, снизить риски юридических споров и укрепить общую безопасность медицинского обслуживания в сфере репродуктивного здоровья.

Внедрение рекомендаций, предложенных специалистами ESHRE, станет важным шагом вперед для развития безопасного и прозрачного предоставления услуг в области ВРТ.

РАЗДЕЛ 2.

Научно обоснованное понимание теста на АМГ помогает избежать лишних обследований и способствует осознанному подходу к вопросам фертильности

Исследователи из Австралии решили проанализировать, в какой степени различная подача информации о значимости анализа на антимюллеров гормон (АМГ) влияет на заинтересованность женщин в его исследовании. Поводом для этого стал тренд к проведению данного обследования без назначения врача для гипотетической оценки уровня фертильности [2].

Авторы инициировали исследование, результаты которого опубликованы в журнале *Human Reproduction*, из-за большого количества вводящей в заблуждение и неверной информации, продвигаемой среди женщин о тесте на АМГ на веб-сайтах, в том числе на веб-сайтах клиник по лечению бесплодия, и в социальных сетях. АМГ, как считается, дает представление о количестве яйцеклеток, имеющих в яичниках взрослых женщин, но не о качестве этих яйцеклеток. Тест может быть полезен при лечении бесплодия, поскольку показывает приблизительное количество яйцеклеток, которые могут быть получены для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или замораживания яйцеклеток, но он не может надежно предсказать шансы на зачатие или конкретный возраст менопаузы для отдельных женщин. По этой причине Американский колледж акушеров и гинекологов настоятельно не рекомендует проводить тестирование на АМГ женщинам, не обращающимся за лечением

бесплодия. Тем не менее доктор Тесса Копп, научный сотрудник Школы общественного здравоохранения Университета Сиднея, Австралия, и другие исследователи обнаружили, что тест на АМГ все чаще пропагандируется как способ для женщин узнать о своей фертильности и о том, когда у них будет менопауза.

Доктор Копп сказала: «Компании, в том числе некоторые аккредитованные клиники по лечению бесплодия, в настоящее время продают тест напрямую потребителям, ложно обещая женщинам подробную информацию об их потенциале фертильности. Мы провели это исследование из-за множества ложной и вводящей в заблуждение рекламы от онлайн-компаний и в социальных сетях, а также из-за того, что слышали о друзьях, которые были протестированы по неподобающим причинам, думая, что это был тест на их фертильность, и которые затем внесли значительные изменения в жизнь на основе результатов теста» [3].

Онлайн-исследование проводилось в Австралии и Нидерландах с ноября по декабрь 2022 года. Женщины были рандомизированы для получения одной из двух информационных брошюр о тесте АМГ: 1) брошюра, основанная на фактических данных, которая была разработана совместно с женщинами, врачами общей практики, гинекологами и многопрофильной командой, проводящей исследование; или 2) брошюра, содержащая контент с существующего веб-сайта, рекламирующего тест непосредственно потребителям в Австралии (контрольная группа исследования). Брошюры были доступны на английском и голландском языках.

Вокончательный анализ было включено в общей сложности 967 женщин. Участницами были женщины в возрасте от 25 до 40 лет, никогда не рожавшие, не беременные в настоящее время, но желающие иметь ребенка сейчас или в будущем, и никогда не проходившие тест на АМГ.

После того, как женщины были отобраны для участия в исследовании и рандомизированы для просмотра либо доказательной информации, либо контрольной информации, исследователи попросили их заполнить анкету, в которой спрашивали женщин об их заинтересованности в прохождении теста на АМГ. Они также спросили их о намерении обсудить тест со своим врачом, о намерении пройти тест, о знаниях, эмоциональной реакции на информацию, беспокойстве, ожидаемой психологической реакции на проведение теста на АМГ, ожидаемом влиянии на планирование семьи и их удовлетворенности информацией.

Исследователи обнаружили, что те, кто получил информацию, основанную на фактических данных, проявили меньший интерес к прохождению теста на АМГ. Согласно результатам исследования, женщины, ознакомившиеся с научно обоснованной информацией о тесте на АМГ, имели меньший интерес к прохождению теста на АМГ (РС=1,05, 95% ДИ=0,83–1,30), менее позитивное отношение к тесту (РС=1,29, 95% ДИ=4,57–5,70) и более высокие знания о тесте, чем женщины, просмотревшие контрольную информацию (РС=0,75, 95% ДИ=0,71–0,82).

Несмотря на то, что предыдущие исследования показали, что женщины с энтузиазмом относятся к тестированию на АМГ, чтобы узнать о своем потенциале фертильности, было продемонстрировано, что этот энтузиазм не сохраняется, когда они осведомлены

об ограничениях теста. Женщины, которые рассматривали информацию, основанную на фактических данных, имели более точное представление о том, что может сказать им тест. Они также считали его менее ценным тестом и были менее заинтересованы в его обсуждении со своим врачом или прохождении обследования по сравнению с контрольной группой.

«Эти результаты показывают, что когда женщины могут принять обоснованное решение с помощью предоставленной научно обоснованной информации, они не заинтересованы в прохождении теста на АМГ. Это контрастирует с предыдущими исследованиями, показывающими, что женщины заинтересованы в тестировании, когда они не осведомлены об ограничениях теста. Это иллюстрирует важность обеспечения того, чтобы женщины были полностью информированы о том, что может и чего не может сделать тест», — отметила доктор Копп. Исследователи планируют как можно шире распространить научно обоснованную информацию среди клиник, врачей, компаний и других организаций, а также через социальные сети. «Мы надеемся, что совместно разработанная, основанная на фактических данных информация, разработанная в этом исследовании, поможет как врачам, так и пациентам сориентироваться в том, для кого и при каких обстоятельствах тест полезен», — сказала она. — Мы были обеспокоены тем, что женщины в контрольной группе считали вводящую в заблуждение информацию достоверной и сбалансированной». По мнению исследователей, регулирующие органы должны лучше работать над обеспечением прозрачности клиник и предоставлением точной информации, а также принимать меры против любых сторон, распространяющих ложную и вводящую в заблуждение информацию. Онлайн-информация о тестировании АМГ часто содержит необоснованные утверждения о его способности предсказывать фертильность и зачатие, и данные свидетельствуют о том, что женщины ошибочно проходят и рекомендуют тест на АМГ в качестве меры оценки их фертильного потенциала.

РАЗДЕЛ 3.

Глобальные и региональные причины материнской смертности в 2009–2020 гг.: систематический анализ ВОЗ

Анализ факторов материнской смертности является ключевой задачей здравоохранения, поскольку показатель глобальной материнской смертности остается далек от целей устойчивого развития ООН, установленных на уровне ниже 70 смертей на каждые 100 тысяч живорождений к 2030 году. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несмотря на успехи в снижении материнской смертности за последние десятилетия, этот прогресс замедлился, особенно в странах с низким уровнем дохода и ограниченными ресурсами. Успехи в области выживания матерей, достигнутые в период с 2000 по 2015 гг., застопорились в течение 5 последующих лет. В 2020 г. глобальный коэффициент материнской смертности составил 223 случая материнской смертности на 100 000 живорождений.

По оценкам ВОЗ, ежегодно около 287 тысяч женщин умирают вследствие осложнений беременности и ро-

дов [4]. В исследовании использовалось определение материнской смертности, данное в 10-м издании МКБ: «Смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после прерывания беременности, независимо от срока и места беременности, по любой причине, связанной с беременностью или ее ведением или усугубленной ею, но не от несчастного случая или случайно возникшей причины».

В общей сложности в данное исследование для расчета результатов были включены данные 129 из 185 стран. Общее число случаев материнской смертности в окончательном исходном наборе данных в 2009–2020 гг. составило 139 381, что составляет 3,7% от 3 813 266 случаев материнской смертности, оцененных за этот период во всем мире. Основной причиной смерти матерей является кровотечение, которое составляет примерно 1/3 всех случаев (27%). Вторая ведущая причина — косвенные осложнения беременности, обусловленные сопутствующими заболеваниями матери, такими как сердечно-сосудистые заболевания, инфекции или диабет (23%). Высокое кровяное давление, связанное с беременностью, также занимает значительное место среди причин смерти матерей (16%).

Однако распределение этих причин существенно варьирует в зависимости от региона мира. Например, в Латинской Америке и Карибском бассейне основной причиной смерти является гипертония беременных, тогда как в Западной Азии и Северной Африке лидирует геморрагический шок. Среди стран Африки южнее Сахары наибольшей угрозой представляет сепсис, связанный с родами.

Только в 12 странах был зарегистрирован один или несколько случаев самоубийства матерей. В этих странах доля смертей от самоубийств варьировала от менее 1 до 26% от материнской смертности. Для стран, сообщивших по крайней мере об одной поздней материнской смертности (т.е. смерти, произошедшей более 42 дней, но менее чем через 1 год после прерывания беременности), соотношение поздней материнской смертности и материнской смертности до 42 дней варьировалось от <0,01 до 0,07.

Причины, ведущие к гибели рожениц, подразделяются на прямые и непрямые. Прямые причины включают осложнения, непосредственно вызванные беременностью и родами, такие как кровотечения, инфекционные заболевания, высокое артериальное давление и проблемы с анестезией. Непрямые причины связаны с общими состояниями здоровья женщины, усугубляющимися при беременности.

Материнская смертность обусловлена множеством факторов, начиная от бедности и низкого образовательного уровня женщин и заканчивая отсутствием квалифицированной медицинской помощи и сложностями в доступе к необходимым услугам здравоохранения. Именно поэтому снижение показателя материнской смертности требует комплексного подхода, направленного на улучшение качества медицинской помощи, повышение доступности современных технологий диагностики и лечение, а также обеспечение надлежащей подготовки медицинского персонала.

Значительная региональная неоднородность в причинах материнских смертей ставит дополнительные задачи перед системой здравоохранения каждой отдельной

страны. Так, регионы с высоким уровнем доходов имеют гораздо меньшую вероятность потери жизни женщин от беременности и родов благодаря широкому доступу к качественным медицинским услугам и современным технологиям. Тем не менее и там существуют группы риска, связанные с социальными факторами, культурными особенностями и недостаточной профилактической работой.

Наиболее уязвимыми оказываются развивающиеся страны, где нехватка ресурсов и низкий уровень санитарии приводят к увеличению числа смертельных исходов, связанных с тяжелыми родовыми травмами, послеродовым кровотечением и инфекциями. Примечательно, что некоторые развитые государства, такие как Австралия и Новая Зеландия, демонстрируют сравнительно высокие показатели самоубийства среди молодых мам, что требует дополнительного изучения социальных и психологических аспектов проблем материнства.

Изменения, происходящие в структуре причин материнской смертности, тесно взаимосвязаны с развитием экономики, изменениями демографической структуры населения и улучшением доступа к здравоохранению. Современные тенденции позволяют говорить о сокращении доли прямого влияния болезней, характерных для периода беременности и родов, и увеличении роли хронических заболеваний, диабета и ожирения, оказывающих негативное воздействие на здоровье будущих матерей.

Очевидно, что каждая страна нуждается в индивидуальном подходе к снижению материнской смертности, учитывая особенности региональной эпидемиологической обстановки, доступные ресурсы и национальные приоритеты в области охраны здоровья матери и ребенка.

Преодоление кризиса материнской смертности зависит от множества факторов, среди которых важными являются доступность качественной медицинской помощи, ранняя диагностика патологий, подготовка высококвалифицированного персонала и формирование адекватной социальной среды вокруг беременной женщины и молодой семьи. Решение проблемы включает не только медицинские мероприятия, но и комплекс мер по укреплению общественного сознания, поддержке инициатив в сфере планирования семьи и сексуального образования.

Одним из важных шагов в борьбе с материнской смертностью является расширение программ раннего выявления и профилактики возможных осложнений беременности, поддержка разработки новых лекарств и методик оперативного вмешательства, а также развитие инфраструктуры скорой медицинской помощи или медицины катастроф, способной эффективно реагировать на чрезвычайные ситуации, возникающие в процессе родовспоможения.

Решение проблемы материнской смертности должно стать приоритетом международной повестки дня, ориентированным на достижение справедливого распределения ресурсов и усилий в поддержку наиболее уязвимых групп населения планеты.

Борьба с материнской смертностью продолжает оставаться одной из важнейших задач современного здравоохранения. Данные последних исследований подчерки-

вают необходимость ускорения прогресса в достижении целевых индикаторов программы устойчивого развития ООН, предусматривающих сокращение показателя материнской смертности вдвое к 2030 г. Важнейшей целью является создание эффективной модели охраны здоровья матери и ребенка, учитывающей региональные особенности и обеспечивающей равноправный доступ к качественному медицинскому обслуживанию каждому человеку, вне зависимости от социального статуса и географического положения.

Стратегия ВОЗ нацелена на решение ключевых вопросов посредством внедрения инновационных решений, направленных на борьбу с основными причинами материнской смертности, путем расширения сети качественных медицинских учреждений, модернизации диагностических служб и формирования благоприятной социально-экономической среды для женщин детородного возраста. Реализуя данную стратегию, международное сообщество сможет достичь поставленной цели по радикальному снижению количества материнских смертей и созданию условий для здорового будущего поколений.

Данная работа открывает широкие возможности для дальнейших исследований, способствует углублению понимания региональных особенностей материнской смертности и стимулирует разработку эффективных профилактических и лечебных программ, позволяющих успешно справляться с проблемой. Важно помнить, что каждый случай материнской смерти несет глубокую личную трагедию и огромный социальный ущерб, влияющий на будущее семей и сообществ. Поэтому усилия международного сообщества должны быть направлены на максимальное уменьшение масштабов этой трагедии и сохранение жизни каждого человека.

РАЗДЕЛ 4.

Современная практика склеротерапии эндометриoidных кист яичников: оценка влияния на овариальный резерв и клинические исходы

Эндометриoidная киста яичника (эндометриома) — форма наружного генитального эндометриоза, при котором на одном или обоих яичниках формируются полостные образования из аномальных клеток эндометрия. Заболевание может проявляться болями, нарушениями менструального цикла, проблемами с фертильностью. Частота появления эндометриoidных кист яичников у женщин репродуктивного возраста колеблется от 17 до 44%. При этом частота бесплодия среди женщин, страдающих генитальным эндометриозом и кистами яичников, в 3–4 раза выше, чем в среднем по популяции. Одной из эффективных терапевтических стратегий является склеротерапия — процедура, заключающаяся в введении специального раствора (чаще всего этанола) внутрь эндометриoidной кисты для ее деструкции и снижения рисков рецидива.

Традиционные методы лечения эндометриомы, такие как оперативное вмешательство, нередко приводят к значительному уменьшению овариального резерва, ухудшая возможности наступления беременности естественным способом или при помощи вспомогательных

репродуктивных технологий. При этом согласно данным ряда исследований, примерно каждая третья женщина сталкивается с рецидивом эндометриоза после операции. Именно поэтому возникла необходимость разработки менее травматичных методов, одним из которых и является склеротерапия. Последние годы метод склеротерапии переживает второе рождение и появился целый ряд публикаций по применению данного метода среди женщин, планирующих беременность.

Согласно данным ряда клинических исследований, именно применение склеротерапии этанолом обеспечивает ряд преимуществ:

- значительное уменьшение боли, связанной с наличием эндометриоидных кист и повышение качества жизни пациенток [5];
- минимальное влияние на овариальный резерв, что способствует улучшению исходов последующих попыток ЭКО [6].

При проведении склеротерапии существует 2 основные техники выполнения процедуры: трансвагинальная склеротерапия под ультразвуковым контролем и лапароскопическая методика. Каждая из техник имеет свои особенности, преимущества и недостатки, которые учитываются врачом при принятии решения относительно выбора подхода.

Трансвагинальная склеротерапия может выполняться амбулаторно, занимает минимальное время и проводится либо под местным обезболиванием, либо вообще без общей анестезии. Важным аспектом является строгое соблюдение правил асептики и антисептики, а также использование стерильных инструментов и материалов.

Основные этапы трансвагинальной процедуры [7]

- Подготовка: очистка влагалища антисептиком, назначение антибиотиков.
- Аспирация содержимого кисты тонкой иглой.
- Промывание полости кисты физиологическим раствором до получения прозрачного отделяемого.
- Инъекция раствора этанола в полость кисты и последующая полная его аспирация через 10 минут.

Преимуществом лапароскопической техники являются возможность одновременного устранения других патологических изменений органов малого таза и более точная визуализация очага.

Данные последних исследований подтверждают, что склеротерапия оказывает положительное воздействие на фертильность и снижает частоту рецидивов заболевания. Она становится важным компонентом комплекс-

ного лечения эндометриоза, обеспечивая комфортное ведение больных и повышая возможность естественного зачатия или успешности процедур ЭКО. Это продемонстрировано в том числе по результатам метаанализа, опубликованного в 2025 г. Lavadia и соавт. и включившего 28 исследований с участием 1877 пациенток [8].

На основании проведенного исследования основными выводами были следующие:

- уровень АМГ после процедуры склеротерапии оставался стабильным, тогда как после традиционного оперативного вмешательства отмечалась выраженная потеря овариального резерва;
- у большинства пациенток отмечалось уменьшение клинических проявления, прежде всего болей;
- риск рецидива эндометриоза оказался сопоставимым с показателями после классической цистэктомии;
- использование ЭКО после склеротерапии продемонстрировало высокие показатели успеха: беременность наступила почти у половины пациенток, прошедших процедуру.

Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что склеротерапия этанолом является безопасной и эффективной процедурой, обеспечивающей сохранение овариального резерва и повышающей вероятность наступления самостоятельной беременности или положительного результата проведения программ ВРТ.

Кроме оценки непосредственного эффекта на овариальный резерв, важными являются также факторы, касающиеся психологического состояния пациенток, сроков реабилитации и улучшения качества жизни. Также следует учитывать экономическую эффективность данной процедуры в сравнении с классическим оперативным лечением. Таким образом, склеротерапия представляет собой альтернативу стандартной хирургии, позволяющую уменьшить потери овариального резерва и увеличить шансы на наступление беременности. Тем не менее для оценки безопасности и долгосрочных последствий этой процедуры необходимы дальнейшие исследования.

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. ESHRE Special Interest Group Safety and Quality in ART, and Ethics and Law; Alteri A, Tilleman K, Vermeulen N, Baccino G, Rodriguez-Wallberg KA, et al. To err is human, also in medically assisted reproduction: a cross-sectional study on error management practices. *Hum Reprod.* 2025;40(8):1432-1439. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf115>
2. Copp T, van Nieuwenhoven T, McCaffery KJ, Hammarberg K, Cvejic E, et al. Women's interest, knowledge, and attitudes relating to anti-Mullerian hormone testing: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2024;39(9):2010-2020. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae147>
3. Evidence-based information combats misleading and false claims on the internet and social media about the anti-Mullerian hormone test. URL: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Press-releases-2024/AMH-testing>. 29.07.2024
4. Cresswell JA, Alexander M, Chong MYC, Link HM, Pejchinovska M, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009-20: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2025;13(4):e626-e634. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00560-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00560-6)
5. Dymanowska I, Frankowska K, Polak G. The effects of ethanol sclerotherapy on pain and quality of life in patients with endometrial cysts. *Pol Arch Intern Med.* 2025;135(7):657-663. doi: <https://doi.org/10.5603/GPL.100816>
6. Ivanova K, Hereman H, Hajkova L. Sclerotherapy of endometrioma and its impact on ovarian reserve - a narrative review. *Cent Eur J Urol.* 2025;78(2):163-169. doi: <https://doi.org/10.48095/ccccg2025163>

7. Sukur YE, Aslan B, Kaplan NB. Transvaginal Ultrasound Guided Versus Laparoscopic Ethanol Sclerotherapy; Techniques, Tips & Tricks. *J Minim Invasive Gynecol.* 2025;32(7):581-582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2025.03.015>
8. Lavadia CMM, Jeong HG, Park H. Ovarian reserve and IVF outcomes after ethanol ovarian sclerotherapy in women with endometrioma: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2025;51(1):104840. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2025.104840>

Рукопись получена: 30.08.2025. Одобрена к публикации: 01.09.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

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 8 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12776>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 8. *Bulletin of reproductive health.* 2025;4(3):5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12776>

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ



© Е.Р. Роживанова^{1*}, Р.В. Роживанов¹, Е.В. Морозова¹, К.Е. Гайдайчук¹, Г.А. Мельниченко¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Синдром гипогонадизма, характеризующийся дефицитом тестостерона, негативно влияет на физическое, метаболическое и психоэмоциональное здоровье мужчин. Основные методы лечения гипогонадизма включают андрогенную заместительную и андрогенную стимулирующую терапию. Андрогенная заместительная терапия, представленная трансдермальными и инъекционными формами тестостерона, эффективно восстанавливает уровень тестостерона, улучшает сексуальную функцию, мышечную массу, минеральную плотность костей и метаболические показатели. Однако она подавляет сперматогенез, что ограничивает ее применение у мужчин, планирующих отцовство. Андрогенная стимулирующая терапия, включающая гонадотропины, антиэстрогены и ингибиторы ароматазы, стимулирует выработку эндогенного тестостерона и сперматогенез. Гонадотропины демонстрируют высокую эффективность, но их долгосрочное применение осложнено необходимостью частых инъекций и отсутствием отдаленных результатов использования. Проведенные многолетние исследования, представленные в обзоре, подтверждают безопасность и эффективность андрогенной заместительной терапии, но данные по андрогенной стимулирующей терапии ограничены по времени наблюдения максимум двумя годами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; гонадотропин.

METHODS OF CORRECTION OF HYPOGONADISM SYNDROME IN MEN AND LONG-TERM RESULTS OF DRUG TREATMENT

© Ekaterina R. Rozhivanova^{1*}, Roman V. Rozhivanov¹, Elena V. Morozova¹, Konstantin E. Gaidaichuk¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Hypogonadism syndrome, characterized by testosterone deficiency, negatively affects the physical, metabolic and psychoemotional health of men. The main treatments for hypogonadism include androgen replacement and androgen stimulating therapy. Androgen replacement therapy, represented by transdermal and injectable forms of testosterone, effectively restores testosterone levels, improves sexual function, muscle mass, bone mineral density and metabolic parameters. However, it suppresses spermatogenesis, which limits its use in men planning fatherhood. Androgen stimulating therapy, including gonadotropins, antiestrogens and aromatase inhibitors, stimulates the production of endogenous testosterone and spermatogenesis. Gonadotropins demonstrate high efficacy, but their long-term use is complicated by the need for frequent injections and the lack of long-term results. The long-term studies presented in the review confirm the safety and effectiveness of androgen replacement therapy, but data on androgen stimulating therapy are limited in follow-up time to a maximum of two years.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; gonadotropin.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром гипогонадизма у мужчин — клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, обусловленным снижением эндокринной функции яичек, который может оказывать негативное воздействие на функционирование множества органов и систем, ухудшая качество жизни мужчины и жизненный прогноз [1, 2]. Синдром гипогонадизма обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функцией гипофиза, а также нарушением механизма отрицательной обратной связи гипофиз-

гонады [3]. Тестостерон играет ключевую роль в развитии и поддержании мужских половых признаков, регуляции метаболизма, мышечной массы, костной плотности, а также в поддержании психоэмоционального здоровья. Дефицит тестостерона, характерный для гипогонадизма, приводит к широкому спектру негативных последствий для организма мужчины, они многогранны и затрагивают практически все системы жизнедеятельности [4]. Комбинация физических, сексуальных и психоэмоциональных симптомов приводит к значительному ухудшению качества жизни мужчин с гипогонадизмом. Это проявляется в снижении работоспособности, социальной

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



активности и общего благополучия [5]. Учитывая многогранное негативное влияние гипогонадизма на организм мужчины (формирование сексуальной дисфункции, развитие и прогрессия ожирения, нарушения углеводного и липидного метаболизма, сердечно-сосудистых заболеваний), необходимость своевременной диагностики и адекватного лечения этого состояния не вызывает сомнений [6].

АНДРОГЕННАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Андрогенная заместительная терапия (АЗТ) является основным методом лечения синдрома гипогонадизма у мужчин, направленным на восстановление физиологического уровня тестостерона и устранение симптомов, связанных с его дефицитом [6]. Одним из наиболее заметных эффектов АЗТ является значительное улучшение сексуальной функции, включая восстановление либидо и устранение эректильной дисфункции [7]. Pencina и соавт. (2023 г.) провели крупный анализ данных нескольких долгосрочных рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность АЗТ в отношении улучшения сексуальной функции и симптомов гипогонадизма у мужчин, а также сохранения достигнутого эффекта в течение 12 месяцев. Основные результаты показали, что двухлетняя АЗТ значительно улучшает сексуальную функцию, включая либидо, и общее удовлетворение от половой жизни. Кроме того, терапия способствовала уменьшению симптомов гипогонадизма, таких как усталость, снижение энергии и депрессивные состояния. Исследование также подчеркивает важность индивидуального подхода к назначению АЗТ, учитывая потенциальные риски и пользу для каждого пациента. В целом, результаты подтверждают эффективность АЗТ в улучшении качества жизни мужчин с гипогонадизмом, особенно в отношении сексуальной функции и общего самочувствия [7].

В исследовании Lee и соавт. (2023 г.) были изучены базы данных PubMed, Embase и Web of Science на предмет статей, опубликованных с января 1990-го по апрель 2020 г. [8]. В анализ были включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), изучающие эффект АЗТ у пожилых мужчин (возраст старше 60 лет) с низким уровнем тестостерона. Были установлены улучшение мышечной силы пациентов и повышение физической работоспособности. АЗТ у мужчин с возрастным гипогонадизмом способствовала увеличению мышечной массы, силы и физической выносливости из-за стимуляции тестостероном синтеза белка в мышечных тканях. Эти эффекты особенно выражены у мужчин с более низким исходным уровнем тестостерона, у которых наблюдается потеря мышечной массы (саркопения) и снижение физической активности [8].

В исследовании Saad и соавт. (2021 г.) проводился анализ данных 12-летнего наблюдательного исследования мужчин с функциональным гипогонадизмом и ожирением в урологической практике, получающих препарат тестостерона [9]. Приверженность к терапии составила 100%. Авторы отметили уменьшение объема жировой ткани в области живота и внутренних органов: окружность талии (ОТ) уменьшилась на $13,7 \pm 0,3$ см, а индекс массы тела (ИМТ) — на $7,8 \pm 0,2$ кг/м². Это улучшало чув-

ствительность к инсулину и снижало уровень системного воспаления, что положительно влияло на метаболическое здоровье: снижался риск развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД2) [9].

В метаанализе Yin Vieira Borges (2024 г.) литературы уровня доказательности А из нескольких баз данных (PubMed, Embase, Cochrane Library), включая РКИ, систематические обзоры, метаанализы, когортные исследования, обзорные статьи и экспериментальные исследования, опубликованные между 1999 и 2024 гг., которые изучали связь между АЗТ и сердечно-сосудистыми исходами у мужчин, описано, что АЗТ у мужчин с синдромом гипогонадизма может улучшать эндотелиальную функцию, вазодилатацию и ремоделирование миокарда, значительно улучшать фракцию выброса, снижать уровень инсулинорезистентности и системного воспаления (уменьшение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ)), а также улучшать липидный профиль (терапия тестостероном способствует увеличению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний) [10].

Несмотря на многочисленные преимущества, АЗТ имеет ряд побочных эффектов. АЗТ подавляет выработку гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), что приводит к снижению сперматогенеза и потенциальному бесплодию [11]. Это особенно важно учитывать у мужчин, планирующих отцовство. Доброкачественное разрастание железистой ткани грудных желёз у мужчин может быть вызвано ароматизацией тестостерона в эстрадиол, и это состояние иногда наблюдается у мужчин с ожирением и гипогонадизмом при использовании АЗТ [12]. Рак грудной железы является противопоказанием к АЗТ [12]. Тестостерон может вызывать задержку жидкости и отеки, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью или предрасположенностью к отекам [13]. Избыточный уровень тестостерона может приводить к различным кожным заболеваниям, связанным с андрогенами: гирсутизму, акне, себорее и андрогенетической алопеции (облысению по андрогенному типу) [14]. АЗТ может вызывать полицитемию — увеличение уровня гемоглобина и гематокрита [15]. Пациентам с уже существующей полицитемией или высоким гематокритом рекомендуется избегать АЗТ или тщательно контролировать показатели крови во время лечения [15]. Все типы тестостерона приводят к статистически значимому увеличению среднего уровня гематокрита по сравнению с плацебо [15]. АЗТ не увеличивает риск последующего выявления рака предстательной железы (РПЖ), но пациентам с подозрением на него или высоким риском его развития (например, при повышенном уровне простат-специфического антигена, ПСА) АЗТ противопоказана [16]. В исследовании TRAVERS (The Testosterone Replacement therapy for Assessment of long-term Vascular Events and efficacy ResponSE in hypogonadal men) было установлено отсутствие увеличения риска РПЖ — не было выявлено статистически значимого увеличения риска РПЖ у мужчин, получавших терапию тестостероном, по сравнению с плацебо железы [17]. В этом же исследовании не было выявлено статистически значимого увеличения

риска сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт миокарда или инсульт) у мужчин, получавших терапию тестостероном, по сравнению с плацебо [18].

Основными препаратами АЗТ являются трансдермальная и инъекционная формы тестостерона. Трансдермальные формы тестостерона (на территории Российской Федерации зарегистрирован только в виде геля) — препараты первого выбора для лечения гипогонадизма с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения. Препарат обеспечивает постепенное поступление гормона через кожу, что позволяет поддерживать стабильный уровень тестостерона в крови [19, 20]. Преимущества трансдермальных форм: удобство применения (нанесение на кожу); равновесная концентрация тестостерона без колебаний, близкая к физиологической; управляемость дозой с возможностью титрации; при необходимости препарат можно быстро отменить [21]. Недостатками являются: возможность раздражения кожи в месте нанесения; риск передачи тестостерона при контакте с кожей других людей; необходимость ежедневного применения [19].

Инъекционные формы тестостерона (эфирные тестостерона) вводятся внутримышечно и обеспечивают длительное высвобождение гормона [22]. Данная форма терапии рекомендуется мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную трансдермальную терапию, либо в случаях ее неэффективности [23–26]. Преимущества препаратов: длительный эффект; высокая эффективность в восстановлении уровня тестостерона; удобство для пациентов, которые предпочитают редкие инъекции [21]. Недостатки: колебания уровня тестостерона между инъекциями, что может вызывать перепады настроения и энергии; препарат длительного действия, нельзя быстро отменить; более высокий риск полицитемии по сравнению с трансдермальными формами; необходимость регулярных инъекций, что может быть неудобно для некоторых пациентов; существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов [21]. Так как побочным эффектом любой формы АЗТ является подавление сперматогенеза посредством подавления выработки гонадотропных гормонов гипофизом, у мужчин с гипогонадизмом, планирующим отцовство, обсуждается применение не андрогенной заместительной, а андрогенной стимулирующей терапии (АСТ).

АНДРОГЕННАЯ СТИМУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

В отличие от АЗТ, которая предполагает прямое введение тестостерона, АСТ направлена на стимуляцию выработки собственного тестостерона и сперматогенеза [27].

В качестве АСТ используются препараты гонадотропинов, антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы [27]. Препараты гонадотропинов (например, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)) и антиэстрогены (например, кломифена цитрат) официально зарегистрированы для данного вида терапии, а ингибиторы ароматазы (например, летрозол) назначаются «off-label», так как они не имеют официального одобрения для лечения гипогонадизма, несмотря на их использование в клинической практике для повышения уровня тестостерона [27].

ХГЧ и фоллитропин альфа, широко используются для стимуляции сперматогенеза у мужчин с гипогонадизмом [28–30]. Эти препараты имитируют действие естественных ЛГ и ФСГ, стимулируя выработку тестостерона и сперматозоидов: ХГЧ связывается с рецепторами ЛГ на клетках Лейдига в яичках, стимулируя выработку тестостерона, а рекомбинантный фоллитропин альфа стимулирует сперматогенный эпителий, что обуславливает необходимый сперматогенез [28]. Преимуществом АСТ гонадотропинами является восстановление и поддержание сперматогенеза у мужчин с вторичным гипогонадизмом [31]; а также возможность использования в комбинации с препаратами тестостерона для улучшения репродуктивного прогноза [32]. Недостатками лечения являются необходимость частых инъекций (2–3 раза в неделю); высокая стоимость лечения; ограниченная продолжительность применения (курсовая терапия) [27]. Для АСТ гонадотропинами могут быть характерны побочные эффекты: головная боль, гинекомастия из-за стимуляции ароматазы и повышения уровня эстрогенов, повышенная чувствительность сосков грудных желез, боль в яичках, гиперплазия предстательной железы, реакции в месте инъекции, угревая сыпь, задержка электролитов и жидкости в организме, изменение настроения [12, 29–30]. Противопоказаниями к АСТ гонадотропинами являются: бесплодие, обусловленное гипергонадотропным гипогонадизмом, опухоли гипофиза, гипоталамуса, РПЖ, рак грудной железы, опухоли яичек [29, 30].

Антиэстрогены, такие как кломифена цитрат, используются для стимуляции выработки гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) гипофизом, что приводит к увеличению уровня тестостерона и улучшению сперматогенеза: кломифена цитрат блокирует эстрогеновые рецепторы в гипоталамусе и гипофизе, что приводит к увеличению секреции ГнРГ и, как следствие, ЛГ и ФСГ [33, 34]. Преимуществами АСТ антиэстрогенами являются удобство применения (пероральный прием) и низкая стоимость по сравнению с гонадотропинами [33]. Недостатками АСТ антиэстрогенами является низкая эффективность в отношении восстановления сперматогенеза в сравнении с гонадотропинами, необходимость длительного применения для достижения эффекта, отсутствие данных по долгосрочной безопасности [35]. Побочные эффекты терапии: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение зрения (нарушение восприятия света, двоение, размытость контуров, светобоязнь), «приливы» крови к лицу, тошнота, рвота, учащение мочеиспускания, гинекомастия [34]. Противопоказания: нарушения функции печени или почек (печеночная и/или почечная недостаточность), опухоли гипофиза, гипогонадотропный и гипергонадотропный гипогонадизм; нарушения функции щитовидной железы или надпочечников, нарушения зрения (длительно существующие или недавно развившиеся), новообразования половых органов [34].

Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол) используются для снижения конверсии тестостерона в эстрогены, что приводит к увеличению уровня тестостерона и улучшению сперматогенеза. Они блокируют фермент ароматазу, который превращает тестостерон и андростендион в эстрадиол и эстрон соответственно, что приводит к увеличению уровня тестостерона и снижению уровня эстрогенов [36]. Преимущества АСТ

ингибиторами ароматазы: увеличение уровня тестостерона без подавления сперматогенеза; удобство применения (пероральный прием) [37]. Недостатки: низкая эффективность в отношении восстановления сперматогенеза в сравнении с гонадотропинами; отсутствие данных по долгосрочной безопасности [37]. Побочные эффекты лечения ингибиторами ароматазы: «приливы» крови к коже лица с чувством жара, боль и скованность суставов, воспаление суставов, снижение минеральной плотности костей (МПК) и увеличение их хрупкости, кожная сыпь, тошнота, депрессия, головная боль, головокружение, вертиго, повышенная утомляемость, диарея, рвота, боль в костях, боль в мышцах (миалгия), истончение и выпадение волос (алопеция), аллергические реакции, повышение активности печеночных ферментов, сонливость, нарушения чувствительности, потеря или извращение вкусовых ощущений, потеря веса и аппетита, дислипидемия, повышение артериального давления [38, 39]. Противопоказания: остеопороз или риск развития остеопороза, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени тяжелой степени, нарушения функции почек тяжелой степени [38, 39].

Установлено, что эффективность антиэстрогенных препаратов ниже, чем гонадотропинов [40]. По данным авторов, эффективность терапии кломифеном в отношении наступления беременности при мужском гипогонадизме составила 7,5 (95% ДИ 1,6–20,4)%, а гонадотропинами — 12,5 (95% ДИ 4,2–26,8)%. Sayalat и соавт. (2011 г.) продемонстрировали, что эффективность ингибиторов ароматазы не превышает 10% в отношении наступления спонтанной беременности [41].

Несмотря на эффективность АСТ гонадотропинами, ее применение ограничено из-за отсутствия долгосрочных данных по безопасности, что особенно важно для пациентов, которые планируют иметь детей в отдаленном будущем.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И СТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

В литературе исследования отдаленной эффективности андрогенной терапии с высокой степенью доказательности ограничены 5 годами. Интерес представляют результаты масштабного многоцентрового (316 клинических центров) рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования TRAVERSE по оценке эффективности и безопасности терапии тестостероном у гипогонадных мужчин с осложненным сердечно-сосудистым анамнезом [18]. В исследовании TRAVERSE было продемонстрировано, что позитивные эффекты в отношении сексуальной активности после 2 лет терапии тестостероном сохранялись [18]. Многоцентровое исследование 123 гипогонадных мужчин (уровень тестостерона $\leq 10,4$ нмоль/л) в возрасте 19–68 лет продемонстрировало, что длительная терапия тестостероном (1% гель тестостерона) ассоциирована с положительным влиянием на сексуальную функцию и настроение, мышечную и жировую массу и МПК у мужчин с гипогонадизмом [42]. Период наблюдения составил 36 месяцев. Данные позволили сделать вывод, что длительное применение терапии тестостероном (гелевая форма в конкретном исследова-

нии) достоверно связано со снижением жировой массы, увеличением мышечной массы и МПК, а также положительно влияет на сексуальную функцию и настроение, являясь эффективным и безопасным методом коррекции дефицита тестостерона [42].

В одноцентровом исследовании влияния длительной терапии тестостероном (7,8 года) на состояние гипогонадных мужчин (средний возраст 57,8 года) было показано положительное влияние на эректильную функцию, вес и ОТ, МПК, силу и выносливость, психологические симптомы, качество жизни [43]. Авторы пришли к заключению, что отдаленные результаты терапии тестостероном демонстрируют продолжительное умеренное улучшение по указанным выше показателям с течением времени, и, безусловно, длительная терапия тестостероном гипогонадных мужчин оказывает положительный эффект на протяжении жизни [43].

Ретроспективный анализ 308 гипогонадных мужчин, получавших терапию тестостероном в течение 5 лет, в рутинной клинической практике с оценкой факторов сердечно-сосудистого риска и печеночных функций показал, что длительная терапия тестостероном привела к снижению уровня трансминаз, гликированного гемоглобина, уровня холестерина и триглицеридов (ТГ) [44]. Авторы сделали вывод, что терапия тестостероном после 5 лет применения демонстрирует долгосрочные благоприятные эффекты в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, печеночного метаболизма, включая углеводный и жировой обмена [44]. Результаты наблюдательного когортного исследования о влиянии длительной терапии тестостероном (до 8 лет) показали, что долгосрочная терапия тестостероном позволяет снизить смертность от сердечно-сосудистых событий [45].

В отличие от препаратов тестостерона, терапия гонадотропинами чаще всего используется для стимуляции сперматогенеза, и в литературе имеются лишь ограниченные данные об их применении для лечения именно синдрома гипогонадизма у мужчин [46–50]. В исследованиях Liu и соавт. (2002 и 2003 гг.) оценивалась эффективность трехмесячного лечения подкожным введением рекомбинантного ХГЧ в дозе 5000 МЕ два раза в неделю у мужчин старше 60 лет с уровнем тестостерона ≤ 15 нмоль/л [46, 47]. Уровни тестостерона и эстрадиола на фоне терапии значительно и стабильно повысились (в среднем на 150%; $p < 0,001$), в то время как уровни ЛГ и ФСГ снизились. АСТ ХГЧ увеличила мышечную массу, но при этом никак не повлияла на мышечную силу, а также уменьшила жировую массу, но клинически не значимо — в пределах 1–2 кг. Чувствительность к инсулину и функция бета-клеток не претерпели значительных изменений под воздействием ХГЧ, несмотря на увеличение мышечной и уменьшение жировой массы. Количество подкожного жира, длина ОТ и уровень лептина в сыворотке крови снизились, а уровень ИФР-1 имел тенденцию к повышению, но эти изменения не были клинически значимыми. На фоне применения ХГЧ отмечалось статистически значимое снижение уровней общего холестерина и ЛПНП, а также ТГ, но не было выявлено существенного влияния на уровень ЛПВП [46, 47].

В ретроспективном исследовании Yang и соавт. (2012 г.) было обследовано 242 пациента мужского пола (в возрасте от 15 до 52 лет) с гипогонадизмом, которые

проходили амбулаторное лечение в течение 10 лет [48]. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от выбранной стратегии лечения: 84 пациента получали АСТ ХГЧ (группа 1), 74 пациента получали лечение АСТ ХГЧ в сочетании с менопаузальным гонадотропином человека (МГЧ) (группа 2) и 84 пациента получали лечение тестостероном (группа 3). У 42 пациентов из группы 1 (50,0%) и у 56 пациентов из группы 2 (75,7%) объем яичек увеличился после 6–18 месяцев лечения с $2,0 \pm 1,1$ до $6,8 \pm 3,2$ мл и с $2,1 \pm 1,1$ до $8,8 \pm 3,9$ мл соответственно. Только у шести пациентов из группы 3 объем яичек увеличился, но статистически незначимо. Среди пациентов с увеличением яичек у 34 пациентов из группы 1 и 48 пациентов из группы 2 был инициирован сперматогенез, что в трех случаях привело к возникновению естественной беременности [48].

В исследовании Ваурам и соавт. (2016 г.) оценивалось влияние АСТ гонадотропинами на метаболические показатели и состав тела у мужчин с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (ИГГ) [49]. Показатели индекса НОМА и базальный уровень инсулина значительно снизились после 6 месяцев АСТ по сравнению с исходными уровнями. Уровень ТГ и содержание жировой ткани также снизились, что сопровождалось снижением ИМТ. Безжировая масса пациентов увеличилась после АСТ. Значимых изменений в уровне СРБ, гомоцистеина, общего холестерина и ЛПНП выявлено не было [49].

В исследовании Nabous и соавт. (2018 г.) оценивалась динамика симптомов гипогонадизма у мужчин на фоне лечения ХГЧ [50]. 94 пациента получали ХГЧ 5000 МЕ два раза в неделю. Длительность исследования составляла 3 мес. Исходный уровень тестостерона составлял $2,31 \pm 0,66$ нмоль/л, ИМТ — $30,8 \pm 6,2$ кг/м², а балл опросника симптомов гипогонадизма — $20,5 \pm 3,8$. Уровень тестостерона у пациентов статистически значимо повысился в среднем на 223%. Показатели опросника улучшились через 1 месяц в среднем на 5 баллов и через 3 месяца на 12 баллов [50]. Таким образом, терапия ХГЧ является эффективной в отношении симптомов гипогонадизма, но длительность наблюдения за пациентами существенно уступает таковому на терапии тестостероном.

В литературе исследования отдаленной безопасности андрогенной терапии с высокой степенью доказательности также ограничены относительно небольшой длительностью. При оценке риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий АЗТ 5204 мужчины, разделенные на две группы, получали гель тестостерона (1,62%) или плацебо-гель с имитацией титрования на протяжении 22 месяцев с дальнейшим наблюдением. По результатам исследования, частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе терапии тестостероном не превышала таковую в группе плацебо [18]. В этом исследовании также был проведен дополнительный анализ ряда факторов. Так, по результатам субисследования, посвященного состоянию предстательной железы, в течение 33 месяцев наблюдения частота возникновения РПЖ, в том числе высокой степени злокачественности, а также иных неблагоприятных событий (острая задержка мочи, инвазивные процедуры по поводу доброкачественной гиперплазии простаты) была низкой и существенно не различалась между группами на терапии тестостероном и плацебо [17].

Эти данные положительно коррелируют с результатами мультинационального регистрового исследования 999 гипогонадных мужчин (Registry of Hypogonadism in Men, RHYME) и данными систематического обзора и метаанализа 27 РКИ, согласно которым частота встречаемости РПЖ и патологического повышения уровня ПСА на терапии тестостероном не увеличивалась [51].

Терапия гипогонадизма гонадотропинами хорошо переносится, но их долгосрочное применение в основном ограничено более высокой стоимостью и более сложным графиком лечения по сравнению с АЗТ, поэтому они как правило не являются практичным вариантом лечения для замены АЗТ [52]. В проведенном Zucker и соавт. (2022 г.) ретроспективном анализе данных 31 пациента мужского пола (возраст 25–79 лет), которые получали монотерапию ХГЧ, оценивали частоту тромбоэмболических осложнений, уровни гематокрита, гликированного гемоглобина и ПСА до и после начала приема ХГЧ [53]. Пациенты получали различные дозы ХГЧ в диапазоне 1000–3000 МЕ два раза в неделю. Средняя продолжительность наблюдения после начала терапии ХГЧ составила 41,7 недели. Не было выявлено статистически значимых изменений уровня ПСА, гематокрита и гликированного гемоглобина. Тромбоэмболических осложнений или других побочных эффектов ХГЧ также не наблюдалось [53].

В проведенном Rainer и соавт. (2022 г.) ретроспективном анализе с участием 28 мужчин, которые ранее применяли экзогенный тестостерон, а далее были переведены на монотерапию ХГЧ, оценивались изменения уровней общего тестостерона, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, гематокрита, гликированного гемоглобина и ПСА [54]. Статистически значимых изменений в уровнях гормонов, гликированного гемоглобина и ПСА не отмечалось. Было отмечено статистически значимое снижение уровня гематокрита. О тромбоэмболических событиях не сообщалось [54]. Данное исследование продемонстрировало что ХГЧ может служить альтернативной формой андрогенной терапии с меньшим риском развития вторичного эритроцитоза, однако необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения наблюдаемых явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных исследователей свидетельствует о значительном прогрессе в изучении проблемы лечения гипогонадизма. Использование современных лечебных алгоритмов позволяет значительно повысить эффективность и безопасность терапии. Но по-прежнему существует проблема: как вести пациентов, которые хотят иметь детей не в ближайшем будущем, а отсрочено, но синдром гипогонадизма у них диагностирован на данный момент. Условно их можно вести на препаратах тестостерона и потом назначать препараты гонадотропинов для репродуктивной реабилитации, или одним из подходов к решению проблемы может являться использование курсовой комбинированной терапии, которая включает последовательное применение препаратов тестостерона и ХГЧ с последующим переходом только на терапию гонадотропинами именно в момент репродуктивной реабилитации. Этот метод позволяет поддерживать уровень

тестостерона на физиологическом уровне, одновременно периодически стимулируя работоспособность гонад. Долгосрочная эффективность и безопасность такой курсовой комбинированной терапии не изучены. Также требуют изучения долгосрочные (более 10 лет) отдаленные результаты терапии с использованием только препарата тестостерона.

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

- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1508-1516. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
- Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(3):526-540. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760>
- Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health - 2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021. Available on the EAU website: <http://www.uroweb.org/guidelines/>
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol.* 2009;55(1):121-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.08.033>
- Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology.* 2020;8(6):1598-1605. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12867>
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-1744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
- Pencina K.M., Travison T.G., Cunningham G.R. et al. (2024). Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(2), 569–580. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad484>
- Lee TW, Kao PY, Chen YC, Wang S Te. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Muscle Strength in Older Men with Low to Low-Normal Testosterone Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1159/000532062>
- Saad F, Haider KS, Haider A. Effects of long-term testosterone therapy on anthropometric parameters in men with functional hypogonadism and obesity: 12-year observational data from a controlled registry study in a urological setting. *Endocr Abstr.* May 2021. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.73.AEP162>
- Borges MD J. The Inverse Association between Testosterone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic 25-year Review and Meta-Analysis Analysis of Prospective Cohort Studies from 1999 to 2024. *International Journal of Cardiovascular Medicine.* 2024;3(4):01–8. doi: <https://doi.org/10.31579/2834-796X/073>
- Brannigan RE. Testosterone Therapy and Male Fertility. / *Controversies in Testosterone Deficiency.* 2021; p. 57–70. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-77111-9_6
- Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines—gynecomastia evaluation and management. *Andrology.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
- Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney Blood Press Res.* 2008. doi: <https://doi.org/10.1159/000119417>
- Frizza F, Maggi M, Lotti F. Skin Androgen-Related Disorders: Hormonal Treatment. / *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2023; p.1661–1678. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_147
- Nackeeran S, Kohn T, Gonzalez D, White J, Ory J, Ramasamy R. Association between testosterone therapy and change in hematocrit: a systematic review and network meta-analysis of randomized control trials. *Fertil Steril.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.960>
- Lenfant L, Leon P, Cancel-Tassin G, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: An updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020;38(8):661-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.008>
- Bhasin S, Travison TG, Pencina KM, et al. Prostate Safety Events During Testosterone Replacement Therapy in Men With Hypogonadism. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2348692. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.48692>
- Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2215025>
- Čeponis J, Yuen F, Swerdloff RS, Wang C. Testosterone Therapy: Transdermal Androgens. / *Testosterone.* 2023; p.303–314. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-31501-5_14
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Андрогель®». Регистрационный номер: ЛС-000869. Государственный реестр лекарственных средств [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Androgeľ®». Registratsionnyi nomer: LS-000869. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
- Hill, Alyssa MD; Rabaza, Cristina MD. (2024). Is topical testosterone less likely to cause polycythemia than IM testosterone in patients on testosterone replacement therapy?. *Evidence-Based Practice*, 27(6), 17–18, June 2024. doi: <https://doi.org/10.1097/EBP.00000000000002101>
- Yassin A. Testosterone Therapy: Injectable Androgens. / *Testosterone.* 2023; p.315–330. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-31501-5_15
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Сустанон®-250». Регистрационный номер: П N013419/01. Государственный реестр лекарственных средств [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Sustanon®-250». Registratsionnyi nomer: P N013419/01. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Омнадрен® 250». Регистрационный номер: П N014397/01. Государственный реестр лекарственных средств [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Omnadren® 250». Registratsionnyi nomer: P N014397/01. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]

25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Небидо®». Регистрационный номер: ЛП-№(004023)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств [Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Nebido®». Registratsionnyi nomer: LP-№(004023)-(RG-RU). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Тестостерона пропионат». Регистрационный номер: ЛП-№(004825)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств [Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Testosterona propionat». Registratsionnyi nomer: LP-№(004825)-(RG-RU). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
27. Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):21. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010021>
28. Boeri L, Capogrosso P, Salonia A. Gonadotropin Treatment for the Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Curr Pharm Des.* 2021;27(24):2775-2783. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200523175806>
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Хорогон®». Регистрационный номер: П N012469/01. Государственный реестр лекарственных средств Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Khorogon®». Registratsionnyi nomer: P N012469/01. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv
30. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гонадотропин хорионический». Регистрационный номер: ЛП-№(007553)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Gonadotropin khorionicheskii». Registratsionnyi nomer: LP-№(007553)-(RG-RU). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv
31. Jeon G-H, Park C. Successful pregnancy after hCG/hMG treatment in an azoospermic male with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Indones J Obstet Gynecol.* October 2022;238-242. doi: <https://doi.org/10.32771/inajog.v10i4.1604>
32. Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, Khera M, Lipshultz LI. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. *Fertil Steril.* 2013;99(3):718-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.052>
33. Huijben M, Huijsmans RLN, Lock MTWT, de Kemp VF, de Kort LMO, van Breda JHMK. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2023;11(6):987-996. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13388>
34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Клостилбегит®». Регистрационный номер: ЛП-№(000161)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств [Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Klostilbegit®». Registratsionnyi nomer: LP-№(000161)-(RG-RU). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
35. Wu YC, Sung WW. Clomiphene Citrate Treatment as an Alternative Therapeutic Approach for Male Hypogonadism: Mechanisms and Clinical Implications. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(9):1233. doi: <https://doi.org/10.3390/ph17091233>
36. Awouters M., Vanderschueren D. & Antonio L. (2020). Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators: Unconventional therapies for functional hypogonadism? *Andrology,* 8(6), 1590–1597. Portico. <https://doi.org/10.1111/andr.12725>
37. Huang WJ. The Roles of Aromatase Inhibitors in Treating Hypogonadism and Male Infertility. *Urol Sci.* 2022;33(3):114-118. doi: https://doi.org/10.4103/UROS.UROS_28_22
38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Анастрозол-Промомед». Регистрационный номер: ЛП-№(005165)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств [Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Anastrozol-Promomed». Registratsionnyi nomer: LP-№(005165)-(RG-RU). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Летрозол». Регистрационный номер: ЛП-№(006372)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств [Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata «Letrozol». Registratsionnyi nomer: LP-№(006372)-(RG-RU). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]
40. Кравцова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Стимуляция сперматогенеза гонадотропинами и антиэстрогеном при патоспермии и бесплодии мужчин // *Проблемы Эндокринологии.* 2016;62(2):37-41 Kravtsova NS, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Stimulation of a spermatogenesis at men gonadotrophins and an antiestrogen at a pathospermia and infertility. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(2):37-41. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662237-41>
41. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril.* 2011;95(2):809-811. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.021>
42. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032006>
43. Fillo J, Breza J, Ondrusova M, et al. Results of long term testosterone replacement therapy in men with abdominal obesity, erectile dysfunction and testosterone deficiency. *Bratislava Med J.* 2018;119(09):577-580. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2018_061
44. Brooke J, Walter D, Muraleedharan V. & Jones T. H. (2012). Testosterone replacement therapy has beneficial effects on Cardiovascular risk factors and liver function in hypogonadal men. Society for Endocrinology BES 2012, United Kingdom. *Endocrine Abstracts* 28 P163
45. Alwani M, Al-Zoubi RM, Al-Qudimat A, et al. The impact of long-term Testosterone Therapy (TTh) in renal function (RF) among hypogonadal men: An observational cohort study. *Ann Med Surg.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102748>
46. Liu PY, Wishart SM, Handelsman DJ. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin on Muscle Strength and Physical Function and Activity in Older Men with Partial Age-Related Androgen Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3125-3135. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8630>
47. Liu P, Wishart S, Celermajer D, et al. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin. *Eur J Endocrinol.* January 2003;55-66. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480055>
48. Yang L, Zhang S. X., Dong Q. et al. (2012). Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *International Urology and Nephrology,* 44(2), 393–399. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-0065-0>
49. Bayram F, Elbuken G, Korkmaz C, Aydogdu A, Karaca Z, Cakir I. The Effects of Gonadotropin Replacement Therapy on Metabolic Parameters and Body Composition in Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Horm Metab Res.* 2015. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564252>
50. Habous M, Giona S, Tealab A, et al. Clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin are both effective in restoring testosterone in hypogonadism: a short-course randomized study. *BJU Int.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14401>
51. Debruyne F. M. J., Behre H. M., Roehrborn C. G. et al. (2017). Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU International,* 119(2), 216–224. Portico. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.13578>
52. Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Синдром гипогонадизма у мужчин (учебное пособие). – М. ГИЦ, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2025, с. 50 [Roman V. Rozhivanov, Ekaterina R. Rozhivanova, Elena N. Andreeva, Galina A. Mel'nichenko, Natalya G. Mokrysheva. Sindrom gipogonadizma u muzhchin (uchebnoe posobie). – Moscow: FSBI «NMRC of Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025:50.]
53. Zucker I, Rainer Q, Pai RK, Ramasamy R, Masterson TA. Efficacy and Safety of Human Chorionic Gonadotropin Monotherapy for Men With Hypogonadal Symptoms and Normal Testosterone. *Cureus.* 2022. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.25543>
54. Rainer Q, Pai R, Zucker I, Ramasamy R, Masterson TA. The Safety of Human Chorionic Gonadotropin Monotherapy Among Men With Previous Exogenous Testosterone Use. *Cureus.* June 2022. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.25826>

Рукопись получена: 09.06.2025. Одобрена к публикации: 10.06.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Морозова Елена Валерьевна [Elena V. Morozova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1348-161X>; eLibrary SPIN: 1814-8066; e-mail: elenafedoseeva08@gmail.com

Гайдайчук Константин Евгеньевич [Konstantin E. Gaidaichuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6107-4494>; SPIN-код: 3384-1038; e-mail: Gaidaikon@yandex.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

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

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:

Роживанова Е.Р., Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Гайдайчук К.Е., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. Методы коррекции синдрома гипогонадизма у мужчин и отдаленные результаты медикаментозного лечения // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12770>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanova ER, Rozhivanov RV, Morozova EV, Gaidaichuk KE, Mel'nichenko GA, Andreeva EN, Mokrysheva NG. Methods of correction of hypogonadism syndrome in men and long-term results of drug treatment. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(3):12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12770>

ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© Е.Н. Андреева^{1,2}, Ю.С. Абсарова^{1*}

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава РФ, Москва, Россия

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

Вазомоторные симптомы в периоде менопаузального перехода встречаются у 80% женщин и могут длиться годами, что серьезно снижает качество жизни. Типичными жалобами пациенток являются приливы жара, повышенная потливость, а также нарушения сна. Лечение и коррекция проблем менопаузального перехода — важные задачи для акушера-гинеколога. На сегодняшний день менопаузальная гормональная терапия является золотым стандартом в купировании приливов и профилактике остеопороза, однако у нее есть противопоказания. Для тех категорий женщин, которые не могут или не хотят из личных предпочтений принимать гормональные препараты, должны быть предложены негормональные альтернативные методы.

В статье представлен обзор возможных вариантов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, а также обсуждаются доказательства эффективности и безопасности альтернативных средств, в том числе коррекция диеты с использованием комплекса растительных компонентов и витаминов Эстровэл с целью предотвращения патологического течения климакса и профилактики возраст-ассоциированных состояний. Поиск литературы осуществляли в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных. Преимуществом являлся свободный доступ к полному тексту публикаций. Преимущество отдавалось источникам периода 2018–2025 гг., однако в список литературы включены работы, датированные ранее.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопауза; приливы; фитогормоны.

POSSIBILITIES OF NON-HORMONAL THERAPY IN THE CORRECTION OF MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Yulia S. Absatarova^{1*}

¹Endocrinology Research Centre Russia, Moscow, Russia

²Russian University of medicine, Moscow, Russia

Vasomotor symptoms during the menopausal transition occur in 80% of women and can last for years, which seriously reduces the quality of life. Typical complaints of patients include hot flashes, increased sweating, and sleep disorders. Treatment and correction of menopausal transition problems is an important task for an obstetrician-gynecologist. Today, menopausal hormone therapy is the gold standard in stopping hot flashes and preventing osteoporosis, but it has serious limitations and contraindications. For those categories of women who cannot or do not want to take hormonal drugs due to personal preferences, non-hormonal alternative methods should be offered. The article provides an overview of possible options for drug and non-drug interventions, and discusses evidence of the effectiveness and safety of alternative means, including dietary correction using a complex of herbal components and vitamins Estrovel in order to prevent the pathological course of menopause and prevent age-associated conditions. The literature search was carried out in Russian (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases. Free access to the full text of publications was preferred. The selection of sources was prioritized by the period from 2018 to 2025, however, the list of references includes works dated earlier.

KEYWORDS: menopause; hot flashes; phytoestrogens.

ВВЕДЕНИЕ

У всех женщин с функционирующими яичниками наступает менопауза, и примерно 80% из них могут столкнуться с различными менопаузальными симптомами: приливами, «ночными потами», нарушениями сна и перепадами настроения [1]. Эти ранние проявления климактерического синдрома, развивающиеся вследствие эстрогендефицита, значительно снижают качество жизни пациенток. Одним из наиболее обсуждаемых вопросов на-

значения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), эффективно купирующей большинство всех этих жалоб, является ее безопасность. После публикации пугающих предварительных данных исследования WHI (2002 г.), в котором были оценены онкологические и сердечно-сосудистые риски, на десяток лет произошел отказ от применения эстроген-гестагенных препаратов [2]. В период с 2002 по 2020 гг. количество рецептов на лекарственные средства из группы МГТ в США сократилось на 84% без последующего восстановления этого показателя [3].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Современные исследования активно пытаются реабилитировать терапию женскими половыми стероидами, однако сила гормонофобии постоянно подкрепляется как в средствах массовой информации, так и во врачебной среде недостаточной информированностью, а также опасениями медицинских работников о пользе и рисках гормональных препаратов [4]. Поэтому одной из самых развивающихся областей науки о женском здоровье стала альтернативная терапия пациенток с симптомами менопаузы.

НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

На сегодняшний день существуют различные медикаментозные и немедикаментозные способы коррекции симптомов климактерического синдрома.

У некоторых женщин здоровый образ жизни уже может снизить тяжесть симптомов менопаузы. При легких проявлениях разумно предложить модификацию образа жизни, в числе которой — физические упражнения, сокращение потребления алкоголя и изменения в питании. Рекомендуются ограничивать продукты, которые с большей вероятностью усиливают вазомоторные симптомы: кофеин, горячие напитки, сахар и алкоголь. Однако доказательств, подтверждающих эффективность изменения образа жизни в качестве управления беспокоящими симптомами менопаузы, немного [5].

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) оказывают умеренное воздействие на вазомоторные симптомы и положительно влияют на сон и настроение. Габапентин и оксibuтинин могут снизить частоту и тяжесть приливов, а вот клонидин и прегабалин, предложенные ранее Североамериканским обществом по менопаузе, больше не рекомендуются из-за их побочных эффектов [5]. В России антидепрессанты не зарегистрированы для коррекции менопаузальных симптомов, но клинические рекомендации Минздрава России поддерживают их назначение [6]. При этом стоит учитывать тот факт, что некоторые СИОЗС нельзя назначать пациенткам, принимающим тамоксифен из-за ингибирования CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин) [7]. Психотерапевтические методы лечения, такие как **когнитивно-поведенческая терапия**, также являются хорошей альтернативой для контроля вазомоторных симптомов и улучшения качества жизни [5].

Недавние исследования, изучающие нейробиологию приливов, подчеркивают особую роль гипоталамических нейронов кисспептина, нейрокина В и динорфина (нейроны KNDy) в этиологии вазомоторных симптомов. Нейроны KNDy, которые давно считались ключевыми в контроле репродуктивной оси, влияют на работу терморегуляторного центра гипоталамуса. Снижение уровня эстрадиола приводит к гиперактивации и гипертрофии этих нейронов, изменяя терморегуляцию и запуская реакцию рассеивания тепла в форме прилива. Антагонисты рецепторов нейрокина (NK) 3 или NK 1,3 представляют собой новый класс препаратов, которые воздействуют на KNDy-нейроны и демонстрируют положительный эффект в отношении снижения вазомоторных симптомов.

В данный момент завершена третья стадия клинических исследований, однако в России эти лекарственные средства пока не зарегистрированы [8].

Фитоэстрогены (изофлавоны, куместаны, лигнаны, стильбены) — это природные соединения с эстрогенными и антиэстрогенными свойствами, которые можно обнаружить во многих продуктах питания [9]. Обладая химической структурой, похожей на эстрадиол, изофлавоны и лигнаны являются двумя основными классами фитоэстрогенов с фенольной структурой и действуют аналогично женским половым стероидам. Изофлавоны широко распространены в соевых бобах и проявляют наиболее мощную эстрогеноподобную активность по сравнению с лигнанами, обнаруженными во фруктах, овощах, бобовых, льняном семени и цельных зернах. Активность фитоэстрогенов, будь то эстрогенная или антиэстрогенная, зависит от циркулирующего уровня присутствующего эндогенного эстрадиола. Низкий уровень физиологического эстрогена активирует эстрогенный эффект на органы и ткани, тогда как его высокий уровень — антиэстрогенный [10].

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют, что частота приливов в постменопаузе у женщин из азиатских стран с высоким потреблением сои (Китай, Япония и Южная Корея) значительно ниже (10–25%), чем в западных странах (60–90%) [11]. Генистеин, изофлавоны, полученный из сои, привлекает к себе значительное внимание из-за структурного сходства с 17 β -эстрадиолом и соответствующих эстрогенных эффектов. Он стал многообещающим кандидатом для терапии рака молочной железы благодаря мощным антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [12]. В отличие от эндогенных эстрогенов, которые связываются и с α -(ER α), и с β -рецепторами (ER β), генистеин обычно связывается только с ER β . Активация ER α связана с пролиферацией клеток рака молочной железы, тогда как активация ER β имеет противоположный эффект, что предполагает онкостатическое воздействие данного изофлавоны при определенной концентрации. Получены доказательства роли генистеина в ингибировании ангиогенеза в опухоли на клеточных культурах и экспериментальных моделях [13]. Интересен эффект данной молекулы и в отношении эпигенетического модулирования: длительное использование диеты с генистеином у матери может вызвать эпигенетическое наследование ключевых генов, связанных с опухолями, что потенциально способствует профилактике рака молочной железы у ее потомства [14].

Рак молочной железы все еще на первом месте по смертности среди всех видов рака у женщин, при этом заболеваемость этой патологией значительно выше в западных странах, чем в азиатских [15]. Традиционно различия приписывали установленным факторам риска, таким как раннее менархе, отсроченная первая беременность и поздняя менопауза, однако недавние исследования показали, что пищевые привычки могут играть решающую роль [16]. Диетическое предпочтение соевых продуктов среди азиатского населения, вероятно, относится к ключевым факторам, способствующим более низкой заболеваемости данным видом рака. Возможно, что генистеин на фоне дефицита женских половых стероидов модулирует гормональные рецепторы через

альтернативные пути, снижая зависимость от эстрогена и блокируя прогрессирование онкопатологии.

Еще одним подтверждением связи между употреблением соевых продуктов и снижением риска смертности и рецидива после перенесенного рака молочной железы является Шанхайское популяционное когортное исследование Shu X.O. и соавт. (2009) [17]. В течение 5 лет наблюдения за 5042 пациентками, пережившими рак молочной железы, проводился анализ данных по диагностике и лечению, образу жизни и прогрессированию заболевания. В качестве конечных точек рассматривалась любая смерть и рецидив основного заболевания или смерть, связанная непосредственно с раком. Потребление соевой пищи, измеряемое либо по употреблению соевого белка, либо по употреблению соевых изофлавонов, было обратно пропорционально связано со смертностью и рецидивом. Эта связь была обнаружена среди женщин с ER-положительным и ER-отрицательным раком молочной железы, а также присутствовала как у принимавших, так и не принимавших тамоксифен. Потребление изофлавонов сои снижало риск смерти на 24% и риск рецидива на 26% у пациенток с онкопатологией в анамнезе. Результаты подобных крупных исследований могут стать основой для пересмотра диетических рекомендаций для женщин в постменопаузе с целью снижения смертности от социально значимых заболеваний.

В 2024 г. медицинскому сообществу был представлен проект обновленных клинических рекомендаций Минздрава России по ведению пациенток в менопаузе. В актуальной пока версии 2021 г. из растительной альтернативы женским гормонам была предложена только цимицифуга. В новой редакции в разделе о негормональных методах коррекции введены фитоэстрогены, в т.ч. изофлавоны сои, как альтернатива для классической МГТ. Освещена доказательная база по эффективности их применения и влиянию на снижение количества и тяжести приливов жара [18].

Для повышения приверженности к назначенной терапии производители стремятся создать комплексные диетические добавки для коррекции дефицитов витаминов и микроэлементов, которые позволили бы решить сразу несколько задач. Для пациенток в периоде менопаузального перехода основными стратегическими пунктами становятся не только борьба с приливами и улучшение качества жизни, но и коррекция отдаленных сердечно-сосудистых рисков, профилактика онкологических заболеваний и метаболических нарушений. На российском рынке представлена биологически активная добавка (БАД) Эстровэл, которая может помочь в решении всех этих вопросов. В состав ее входят компоненты, обладающие эстроген- (изофлавоны сои, индол-3-карбинол, бор, витамин В9) и гестагенмодулирующими свойствами (экстракт плодов витекса священного и диоскореи), а также другие вспомогательные элементы, имеющие свои функции. Рассмотрим некоторые из них и их эффект в отношении коррекции коморбидных рисков в менопаузальном переходе.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти женщин во всем мире, при этом смертность от ССЗ в 10 раз превышает смертность от рака молочной железы. Именно недостаточность эстрогенов повышает кардиоваскулярные риски за счет

развития висцерального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, активации ренин-ангиотензиновой системы, хронического воспаления и нарушения функции эндотелия сосудов, в то время как МГТ смягчает эти изменения [19]. Исследование женского здоровья SWAN, в котором проспективно оценили частоту вазомоторных симптомов и ССЗ, показало, что у женщин с более частыми приливами риск последующей патологии сердца и сосудов выше на 77% [20]. Изофлавоны сои, как альтернатива гормональной терапии без сопутствующих эстроген-зависимых побочных эффектов на молочную железу и эндометрий, обладают собственным кардиопротективным действием, снижая риск дислипидемии и ишемической болезни сердца, о чем свидетельствуют данные международных исследований [21–23]. Эти преимущества особенно актуальны для женщин, которые по каким-либо причинам отказываются или не могут принимать МГТ. Результаты одного из российских исследований подтверждают общемировые данные. В рандомизированном контролируемом исследовании была проведена оценка эффекта компонентов комплекса Эстровэл на качество жизни, менопаузальные симптомы и клинические маркеры кардиоваскулярного риска. В протокол были включены 60 женщин в возрасте 46–58 лет перименопаузального и постменопаузального периода, продолжительность приема БАД составила 12 месяцев [24]. После окончания наблюдения 83,3% участниц отметили значимое улучшение самочувствия и купирование вазомоторных симптомов. Кроме того, были зарегистрированы снижение окружности талии и массы тела, а также тенденция к уменьшению артериального давления в основной группе по сравнению с контрольной. В другом проспективном сравнительном исследовании с участием 25 женщин 48–53 лет с явлениями климактерического синдрома средней степени тяжести была проведена оценка эффекта более краткосрочного курса приема Эстровэла — продолжительность составила всего 2 месяца [25]. Однако уже за это время было отмечено положительное влияние, которое выразилось в значительном уменьшении количества и выраженности приливов, нормализации настроения и сна, повышении жизненного тонуса и работоспособности, уменьшении гипергидроза и мышечных болей.

Период менопаузального перехода является критическим не только для сердечно-сосудистой системы, но и для здоровья костей, поскольку значимая потеря костной массы начинается в перименопаузе. В течение первых 2 лет после последней менструации плотность костей поясничного отдела позвоночника ежегодно снижается примерно на 2,5%, а плотность шейки бедренной кости — на 1,8%. Дефицит эстрогена, связанный с менопаузой, стимулирует как повышенную резорбцию костной ткани, так и блокирует ее формирование, что может привести к остеопении и остеопорозу [26].

Хорошо известно, что кальций и фосфор представляют собой основные минералы, составляющие неорганическую костную матрицу, метаболизм которых регулируют паратиреоидный гормон и 1,25-дигидроксивитамин D совместно с витамином К [27]. Витамин К — это жирорастворимый витамин, который встречается в различных формах, а именно витамин К1 (филлохинон) и К2 (менахинон). Известно, что эффекты витамина К на кальций

и гомеостаз костей опосредованы его ролью кофактора для фермента γ -глутамилкарбоксилазы. Он способствует преобразованию глутамата в гамма-карбоксиглутаминовую кислоту (Gla) при посттрансляционном карбоксилировании остеокальцина и матричного белка Gla (MGP), что может оказывать значительное влияние на остеогенез. Активированный MGP в сотрудничестве с остеокальцином, по-видимому, необходимы для адекватного переноса кальция из кровеносной системы в кости [28]. Поэтому адекватное употребление или добавление витаминов D и K в пищу является ключевым защитным фактором в профилактике остеопороза. Витамин K1 содержится в основном в темно-зеленых листовых овощах, таких как капуста, шпинат и брокколи, где он связан с мембранами хлоропластов. Результаты исследования здоровья медсестер в США, в котором в течение 10 лет наблюдали более чем за 72 000 женщин, продемонстрировали, что те участницы, чье потребление K1 было ниже 109 мкг/день, имели на 30% более высокий риск перелома шейки бедра по сравнению с женщинами, чье потребление было равно или выше 109 мкг/день [29]. Исследование случай-контроль с участием 111 пациентов с переломом бедра и 73 человек из контрольной группы (средний возраст 83 года) показало, что более низкая концентрация как 25-гидроксивитамина D, так и витамина K1 в крови в основной группе по сравнению с контрольной, была связана с повышенным риском перелома бедренной кости [30]. Таким образом, дополнительный прием БАД, в составе которой есть данные элементы, может стать еще одной мерой профилактики отдаленных последствий постменопаузы — остеопороза.

Несмотря на более слабые эстрогеноподобные эффекты растительных препаратов, безопасность в отношении эндометрия и молочной железы при их применении должна стоять на первом месте. Одной из перспективных молекул с потенциальными онкостатическими свойствами является индол-3-карбинол (ИЗК), обнаруженный в крестоцветных овощах. Он был предложен в качестве эффективного средства при лечении различных видов рака, включая рак молочной железы, за счет подавления роста линий онкологических клеток *in vitro* [31]. ИЗК является агонистом арильного углеводородного рецептора (AhR) — лиганд-зависимого фактора транскрипции, который может связываться с синтетическими или природными ксенобиотиками. AhR играет сложную функциональную роль в клетке — он модулирует клеточный цикл, связанный с процессами пролиферации и дифференцировки клеток, регуляции генов, развитию опухолей и метастазов. Исследования показали, что ИЗК может разрушать межклеточные стыки в первичных гепатоцитах крысы и вызывать остановку цикла развития в линиях клеток рака молочной железы [32].

Другим известным эстрогенмодулирующим агентом является фолат (витамин B9) — водорастворимый витамин, который содержится во многих продуктах питания и участвует в регуляции овариально-менструальной функции, а также профилактирует развитие дефектов нервной трубки плода [33, 34]. Однако все больше данных говорят о его роли в снижении кардиоваскулярных рисков. Фолиевая кислота действует через одноуглеродные пути переноса как предшественник, кофактор и субстрат для различных биологических процессов. Эти

пути используют глюкозу, витамины и минералы, в том числе фолиевую кислоту и метионин, для производства метильных групп, которые необходимы для синтеза ДНК, генерации антиоксидантов и эпигенетической регуляции. Дефицит фолиевой кислоты приводит к повышению уровня аминокислоты гомоцистеина — независимого фактора риска ССЗ. В организме человека 50% этой аминокислоты реметилюруется с образованием метионина, и для этого требуется несколько ферментов и витаминов, которые служат коферментами, включая фолиевую кислоту, витамин B12 и витамин B6 [35]. Повышение концентрации циркулирующего гомоцистеина наряду с дефицитом фолатов может увеличивать риск венозной тромбоэмболии, артериального тромбоза и преждевременного развития ССЗ, в том числе инфаркта миокарда [36].

Еще одной важной функцией фолиевой кислоты является регуляция процессов в нервной системе и даже потенциальная протективная роль в развитии психопатологий. Женщины в период менопаузального перехода становятся особенно уязвимы к тревоге и расстройствам настроения, которые, в свою очередь, оказывают влияние на сердечно-сосудистые риски [37]. При изучении психического здоровья в исследовании SWAN участницы ежегодно проходили интервью для диагностики депрессивного расстройства на протяжении 10 визитов. Оказалось, что у женщин в пери- и постменопаузе риск этой психопатологии был повышен в 2–4 раза по сравнению с группой репродуктивного возраста. Факторами риска развития депрессии и тревоги во время менопаузы являются: предшествующий анамнез патологии настроения или тревожных расстройств, вазомоторные симптомы или проблемы со сном, социальные и экономические факторы, стрессовые жизненные события. При этом уровни половых гормонов, как правило, являются менее надежными предикторами симптомов нарушений настроения и тревоги для большинства женщин, вероятно, из-за их значимой вариабельности при измерении [38]. Имеются данные, подтверждающие связь между приемом фолиевой кислоты и депрессией: у пациентов с аффективными расстройствами был зарегистрирован низкий уровень фолата и повышенный уровень гомоцистеина, что приводило к снижению запаса метильных групп. Это в свою очередь блокировало метилирование моноаминовых нейротрансмиттеров — серотонина, дофамина и норадреналина, участвующих в модуляции настроения. При тяжелой депрессии в трети случаев был обнаружен дефицит фолиевой кислоты, а ее добавление привело к улучшению показателей, измеряемых с помощью шкалы Бека, в 6 рандомизированных клинических исследованиях [39].

Менопауза ассоциирована не только с повышенным стрессом, тревогой и депрессией, но и с психоэмоциональными нарушениями, обычно описываемыми самой пациенткой как «туман в голове». Хотя расстройства настроения могут существовать независимо от других проявлений климакса, они часто усугубляются за счет наличия приливов. После окончания гормональных колебаний в постменопаузе наступает стабилизация некоторых когнитивных симптомов, однако отдаленный риск развития болезни Альцгеймера все еще с трудом поддается коррекции [40]. Сглаживание этих психических

и неврологических проблем имеет решающее значение для женщины, поскольку они значимо влияют на качество жизни. В эксперименте было показано, что соевый изофлавоон даидзин способен улучшать когнитивные функции у животных, но механизм этого эффекта еще недостаточно изучен. Он может проявлять свою способность улучшать память, взаимодействуя с рецепторами ацетилхолинэстеразы и дофамина [41].

Особенно выраженными в периоде менопаузального перехода могут быть **сомнологические расстройства**, которые сами по себе усугубляют приливы и нарушают психоэмоциональный фон. Сон все чаще признают ключевым фактором здоровья сосудов [42]. От 40 до 50% женщин сталкиваются с данной проблемой. Более того, повышается риск синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), который частично объясняется снижением уровня эстрогена. Слишком короткий или слишком длинный сон (<7 часов или >9 часов), а также симптомы бессонницы и СОАС связаны с более высоким риском ССЗ. Результаты исследования SWAN, в котором оценивали эффект проблем с засыпанием и продолжительности сна на кардиоваскулярные риски на протяжении 20-летнего периода показали, что 25% женщин страдали постоянной бессонницей, а 14% имели короткую продолжительность сна, при этом в первой группе риски оказались на 71% выше, а у 7% участников, которые испытывали как бессонницу, так и имели короткую продолжительность сна, наблюдалось 75%-ное увеличение сердечно-сосудистых осложнений [43]. Данные факты не удалось связать только с вазомоторными симптомами. Возможно, что сомнологические нарушения самостоятельно приводят к кардиометаболической дисфункции, резистентности к инсулину, ожирению и гипертонической болезни и худшими исходами ССЗ [44]. Одной из хорошо зарекомендовавших молекул центрального действия для коррекции нарушений сна и эмоционального фона является L-5-гидрокситриптофан (5-НТФ), который вырабатывается из триптофана, а его декарбоксилирование приводит к образованию серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), моноаминового нейромедиатора, участвующего в модуляции настроения, познания, обучения, памяти, сна и многих других физиологических процессов. 5-НТ далее преобразуется в мелатонин, гормон шишковидной железы, который регулирует цикл сна и бодрствования. Известно, что серотонин участвует в развитии депрессии, и что транспорт 5-НТФ через гематоэнцефалический барьер нарушается при данной психопатологии. Антидепрессивная активность, по-видимому, связана с активацией моноаминергической системы; поэтому снижение метаболизма моноаминов, обнаруженное при некоторых типах депрессии, вероятно, зависит от первичного дефицита, а не от гиперчувствительности рецепторов. Было показано позитивное влияние 5-НТФ, в том числе на профиль сна и мигрени [45].

Частым осложнением периода менопаузального перехода, которое развивается одним из первых, является **менструальная дисфункция**, обусловленная начинающимся дефицитом собственного прогестерона. Она может варьировать от длительных задержек менструации до аномальных маточных кровотечений, порой требующих проведения оперативного вмешательства. Прогестаген-модулирующие компоненты БАД Эстровэл

витекс священный и диоскорея играют ключевую роль в коррекции данных состояний. *Vitex agnus-castus*, плод витекса, также называемый витексом священным или монашеским перцем, имеет давнюю традицию в лечении нарушений менструальной функции, предменструальных и менопаузальных симптомов [46, 47]. Его фармакологические эффекты обусловлены дофаминергической активностью в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что приводит к снижению секреции пролактина. Прикрепляясь к дофаминовым рецепторам в гипоталамусе и передней доле гипофиза, экстракт витекса, вероятно, влияет и на другие эндокринные железы, стимулируя синтез прогестерона и опосредованно повышает фертильность [48]. Подавляя выброс пролактина, известного гормона стресса, *Vitex agnus-castus* является вспомогательным компонентом в борьбе не только с менопаузальным прогестерон-дефицитом, но и становится элементом комплексного воздействия на психоэмоциональный фон. *Диоскорея*, как и витекс, известна с древних времен благодаря своим разнообразным биоактивным соединениям. Ее ключевые компоненты диосгенин и диоскорин демонстрируют антиоксидантные, противовоспалительные, онкостатические, противомикробные и противогрибковые свойства [49]. Имеются сообщения о ее позитивном эффекте, кроме прочего, в отношении менопаузальных симптомов [50].

Применение фитогормонов не является жесткой альтернативой МГТ. Довольно часто клиницисты встречаются с ситуациями, когда требуется усилить лечебный эффект эстроген-гестагенных препаратов, но возможности для повышения дозы стероидов уже исчерпаны. Тогда оптимальной схемой может стать совместное назначение гормональной терапии и комплексов фитоестрогенов, в т.ч. БАД Эстровэл, или при прохождении обследования перед назначением МГТ, при ее старте или на фоне вынужденной отмены гормонов.

В качестве иллюстрации мы приведем собственный клинический пример пациентки Н., 50 лет, которая обратилась с жалобами на приливы до 15 раз в сутки, ночные поты, частые пробуждения по ночам, снижение либидо, задержки менструаций до 3–6 месяцев, прибавку веса («Всю жизнь ела что хотела, а вот сейчас начала поправляться»), сухость и ломкость волос, отечность лица («По утрам в зеркале себя не узнаю»). Ухудшение самочувствия беспокоило в течение 7 месяцев. Из анамнеза известно, что менструации стали нерегулярными в течение года, продолжительностью по 3–5 дней, через 1–6 месяцев. В 28 лет произошли роды через естественные родовые пути, в дальнейшем пациентка предохранялась, и беременностей не было. В настоящее время половая жизнь редкая в связи с низким либидо. Хронических или серьезных острых заболеваний у пациентки не было. Индекс массы тела (ИМТ) на момент визита составил 28,9 кг/м². При гинекологическом осмотре были выявлены признаки сухости и атрофии слизистой влагалища. По данным УЗИ органов малого таза органических изменений не выявлено. Был выставлен диагноз: «Перименопауза. Климактерический синдром. Вульвовагинальная атрофия». После начала обсуждения возможной терапии, в том числе назначение МГТ, пациентка высказала резко негативное отношение к данному лечению и категорически

отказалась от эстроген-гестагенных препаратов в связи с семейным онкоанамнезом (мать Н. умерла от рака молочной железы). Поэтому в качестве альтернативы был предложен БАД Эстровэл по 2 капсулы в день, курсом на 2 месяца с рекомендацией последующего повторного визита. На контрольном визите пациентка отметила снижение интенсивности и количества вазомоторных симптомов, общее улучшение самочувствия, а также восстановление профиля сна и улучшение либидо. И хотя ИМТ остался без изменений через 2 месяца, Н. отметила уменьшение тяги к продуктам, содержащим легкоусваиваемые углеводы, что, вероятно, объясняется снижением общей тревожности на фоне стабилизации психоэмоционального состояния и эпизодов вечернего переживания. По данным УЗИ малого таза, негативного влияния на состояние эндометрия не выявлено. Пациентке рекомендовано продолжить прием назначенной схемы лечения под наблюдением акушера-гинеколога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптомы менопаузы длятся в среднем от 4 до 10 лет и могут существенно влиять на качество жизни и общее состояние физического здоровья. Хотя МГТ остается

наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и может рассматриваться у женщин в период менопаузы в течение 10 лет с момента последней менструации, для пациенток, имеющих противопоказания к гормональной терапии или личные предпочтения, могут быть предложены альтернативные методы коррекции сопутствующих нарушений. Клиницистам важно быть информированными о негормональных вариантах лечения для уменьшения выраженности типичных жалоб женщины. Обсуждение рисков и преимуществ гормональной и негормональной терапии и демистификация старых данных могут помочь улучшить здоровье и качество жизни больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Юренева С.В., Ильина Л.М., Эбзиева З.Х. Менопаузальные вазомоторные симптомы: социальные аспекты, динамика, кардиометаболические риски и возможности гормональной терапии. // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №1. — С.26-32. [Yureneva SV, Il'ina LM, Ebzueva ZH. Menopauzal'nye vazomotornye simptomy: social'nye aspekty, dinamika, kardiometabolicheskie riski i vozmozhnosti gormonal'noj terapii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;1:26-32 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.L26-32>
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446-55. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1714787>
- Murtaza F, Shirreff L, Huang LN, et al. Quality and readability of online health information on menopausal hormone therapy in Canada: what are our patients reading? *Menopause*. 2021;29:54-62. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001881>
- "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-590. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002200>
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». 2021 г. [Rossijskoe obshhestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendacii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. 2021. (In Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_2?ysclid=mb7ygm319s416903155
- Strelow B, O'Laughlin D, Anderson T, et al. Menopause Decoded: What's Happening and How to Manage It. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241307460. doi: <https://doi.org/10.1177/21501319241307460>
- Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00085-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00085-5)
- Besong C, Philippeaux S, Bham A, et al. Managing Menopause: The Evolving Role of Estrogens, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Phytoestrogens in Balancing Hormonal Fluctuations. *Cureus*. 2024;16(9):e70440. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.70440>
- Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18:260-269. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>
- Reed SD, Lampe JW, Qu C, et al. Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption. *Maturitas*. 2013;75(2):152-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.003>
- Xiang Z, Ma B, Pei X, et al. Mechanism of action of genistein on breast cancer and differential effects of different age stages. *Pharm Biol*. 2025;63(1):141-155. doi: <https://doi.org/10.1080/13880209.2025.2469607>
- Mukund V, Behera SK, Alam A, et al. Molecular docking analysis of nuclear factor-κB and genistein interaction in the context of breast cancer. *Bioinformatics*. 2019;15(1):11-17. doi: <https://doi.org/10.6026/97320630015011>
- Chen M, Li S, Srinivasasainagendra V, et al. Maternal soybean genistein on prevention of later-life breast cancer through inherited epigenetic regulations. *Carcinogenesis*. 2022;43(3):190-202. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgac009>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(24):6549-6576. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1903382>
- Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009;302(22):2437-2443. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1783>
- Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11112649>
- Simon JA, Davis SR, Lindén Hirschberg A, et al. State of the art in menopause: current best practice approaches from the IMS World Congress 2024, Melbourne. *Climacteric*. 2025;28(2):98-103. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2025.2457993>

20. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e017416. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017416>
21. Blanco Mejia S, Messina M, Li SS, et al. A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA demonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults. *J. Nutr.* 2019;149(6):968–981. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz020>
22. Naghshi S, Tutunchi H, Yousefi M, et al. Soy isoflavone intake and risk of cardiovascular disease in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(18):6087–6101. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2163372>
23. Viscardi G, Back S, Ahmed A, et al. Effect of Soy Isoflavones on Measures of Estrogenicity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2025;16(1):100327. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100327>
24. Кузнецова И.В., Войченко Н.А., Кириллова М.Ю. Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. // *Медицинский алфавит.* — 2020. — №4. — С.39–45 [Kuznesova IV, Vojchenko NA, Kirillova MYu. Kachestvo zhizni i kardiovaskulyarnyj risk u zhenshchin v periodah menopauzal'nogo perekhoda i postmenopauzy. *Medicinskij alfavit.* 2020;(4):39–45 (In Russ.)]
25. Татарова Н.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода. // *PMЖ. Мать и дитя.* — 2017. — Т. 25. — №2. — С. 98–103 [Tatarova NA, Ajrapetyan MS, Zhigalova EV. Startovaya terapiya klimaktericheskogo sindroma perekhodnogo menopauzal'nogo perioda. *RMZh. Mat' i ditya.* 2017; 25(2): 98–103 (In Russ.)]
26. Shi V, Morgan EF. Estrogen and estrogen receptors mediate the mechanobiology of bone disease and repair. *Bone.* 2024;188:117220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117220>
27. Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, et al. The Importance of Vitamin K and the Combination of Vitamins K and D for Calcium Metabolism and Bone Health: A Review. *Nutrients.* 2024;16(15):2420. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16152420>
28. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone.* 2016;82:42–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.046>
29. Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):74–9. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.1.74>
30. Torbergson AC, Watne LO, Wyller TB, et al. Vitamin K1 and 25 (OH) D are independently and synergistically associated with a risk for hip fracture in an elderly population: A case control study. *Clin. Nutr.* 2015;34:101–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.01.016>
31. Baez-Gonzalez AS, Carrasco-Carrillo JA, Figueroa-Gonzalez G, et al. Functional effect of indole-3 carbinol in the viability and invasive properties of cultured cancer cells. *Biochem Biophys Rep.* 2023;35:101492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101492>
32. Brandi G, Paiardini M, Cervasi B, et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003;63:4028–4036
33. Seyoum Tola F. The concept of folic acid supplementation and its role in prevention of neural tube defect among pregnant women: PRISMA. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(19):e38154. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038154>
34. Thornburgh S, Gaskins AJ. B vitamins, polycystic ovary syndrome, and fertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(6):554–559. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000773>
35. Ismail S, Eljazzar S, Ganji V. Intended and Unintended Benefits of Folic Acid Fortification—A Narrative Review. *Foods.* 2023;12(8):1612. doi: <https://doi.org/10.3390/foods12081612>
36. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv. Ther.* 2020;37:4149–4164. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01474-z>
37. Fu P, Gibson CJ, Mendes WB, et al. Anxiety, depressive symptoms, and cardiac autonomic function in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a brief report. *Menopause.* 2018;25:12:1470–1475. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001153>
38. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2013;20:5:488–495. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182730599>
39. Khalili P, Asbaghi O, Aghakhani L, et al. The effects of folic acid supplementation on depression in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Food Sci.* 2023;53:521–534. doi: <https://doi.org/10.1108/NFS-02-2022-0043>
40. Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric.* 2022;25(6):570–578. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2122792>
41. Islam MT, Al Shamsh Prottay A, Bhuiya MS, et al. Memory-Enhancing Effects of Daidzin, Possibly Through Dopaminergic and AChErgic Dependent Pathways. *J Nutr.* 2025;S0022-3166(25)00269-X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2025.04.024>
42. Uddenberg ER, Safwan N, Saadedine M, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk. *Maturitas.* 2024;185:107974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.107974>
43. Thurston RC, Chang Y, Kline CE, et al. Trajectories of sleep over midlife and incident cardiovascular disease events in the Study of Women's Health Across the Nation. *Circulation.* 2024;149:7: 545–555. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066491>
44. Martins FO, Conde SV. Gender differences in the context of obstructive sleep apnea and metabolic diseases. *Front Physiol.* 2021;12:792633. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.792633>
45. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):181. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010181>
46. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, et al. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20:713–719. doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0791-0>
47. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D, et al. Use of Vitex agnus-castus in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 May;309(5):2089–2098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07363-4>
48. Soleimany Z, Siadat F, Farhadi M, et al. Improvement of ovarian function in a premature ovarian failure mouse model using Vitex agnus-castus extract. *JBRA Assist Reprod.* 2025;29(1):117–126. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20240101>
49. Kumari R, Thakur A, Thakur P, et al. An Update on the Nutritional and Therapeutic Potential of Dioscorea oppositifolia. *Food Sci Nutr.* 2025;13(5):e70179. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70179>
50. Lu J, Wong RN, Zhang L, et al. Comparative Analysis of Proteins with Stimulating Activity on Ovarian Estradiol Biosynthesis from Four Different Dioscorea Species in vitro Using Both Phenotypic and Target-based Approaches: Implication for Treating Menopause. *Appl Biochem Biotechnol.* 2016;180(1):79–93. doi: <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2084-x>

Рукопись получена: 12.08.2025. Одобрена к публикации: 14.08.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2200-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru
Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Абсарова Ю.С. Возможности негормональной терапии в коррекции проявлений климактерического синдрома // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Abstarova YS. Possibilities of non-hormonal therapy in the correction of manifestations of climacteric syndrome. *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(3):20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12775>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ».
ВЕРСИЯ ОТ 2025 ГОДА

© Л.В. Адамян^{1,2}, Е.Н. Андреева^{2,3*}, Ю.С. Абсарова³, О.Р. Григорян³, И.И. Дедов³, Г.А. Мельниченко³, А.А. Сметник¹, Л.В. Сутурина⁴, О.С. Филиппов^{2,5}, Е.В. Шереметьева³, Е.В. Уварова¹, Е.П. Хащенко¹, Г.Е. Чернуха¹, М.И. Ярмолинская⁶

¹ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

⁵ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, Москва, Россия

⁶ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

В настоящей статье вашему вниманию предлагается наиболее актуальная, утвержденная в 2025 г. версия клинических рекомендаций «Синдром поликистозных яичников». Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является самой распространенной гормональной и репродуктивной проблемой, затрагивающей женщин детородного возраста. Согласно статистическим данным, от 8 до 21% женщин страдают от этого расстройства. Настоящий документ разработан благодаря совместным усилиям Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). Проведение следующего пересмотра планируется в 2028 г. либо раньше при появлении новых ключевых доказательств. Документ одобрен научно-практическим советом Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников; ановуляция; гиперандрогения; гирсутизм; гипертрихоз; клинические рекомендации.

RUSSIAN NATIONAL CLINICAL RECOMMENDATIONS «POLYCYSTIC OVARY SYNDROME».
VERSION OF 2025 YEAR

© Leyla V. Adamyan^{1,2}, Elena N. Andreeva^{2,3*}, Yulia S. Absatarova, Olga R. Grigoryan³, Ivan I. Dedov³, Galina A. Melnichenko³, Antonina A. Smetnik¹, Larisa V. Sutura⁴, Oleg S. Filippov^{2,5}, Ekaterina V. Sheremetyeva³, Elena V. Uvarova¹, Elena P. Khashchenko¹, Galina E. Chernukha¹, Mariya I. Yarmolinskaya⁶

¹National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁴Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

⁵Federal Scientific Centre for children's and adolescents' Health, Moscow, Russia

⁶Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

The present article contains the most actual version of the Russian national clinical recommendations «Polycystic ovary syndrome» (2025 year). Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common reproductive and hormonal disease among reproductive age females. The incidence of this disease varies from 8% until 21% of females. The present recommendations have been published due to collaboration between Russian Society of Obstetricians and Gynecologists and Russian Association of Endocrinologists. The next revision is planned for year 2028 or earlier (due to potential appearance of new evidence criteria). The document has been approved by scientific practical council of the Russian Ministry of Health.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome; anovulation; hyperandrogenism; hirsutism; hypertrichosis; clinical recommendations.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление;

АКТГ — адренокортикотропный гормон;

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии;

ДЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат;

ИМТ — индекс массы тела;

ИР — инсулинорезистентность;

ИСА — индекс свободных андрогенов;

КГК — комбинированные гормональные контрацептивы (АТХ гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации);

ЛГ — лютеинизирующий гормон;

МКБ 10 — международная классификация болезней 10 пересмотра;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

нВДКН — неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников;

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025

Received: 11.08.2025. Accepted: 12.08.2025.

Вестник репродуктивного здоровья 2025;4(3):28-39

doi: <https://doi.org/10.14341/brh12773>

Bulletin of Reproductive Health. 2025;4(3):28-39



НТГ — нарушение толерантности к глюкозе;
 ОТ — окружность талии;
 ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест (проведение глюкозотолерантного теста);
 ПКЯ — поликистозные яичники;
 СД — сахарный диабет;
 СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников;
 СОАС — синдром обструктивного апноэ сна;
 СПЯ — синдром поликистозных яичников;
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;
 ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны;
 ТГ — триглицериды;
 ТТГ — тиреотропный гормон;
 УЗИ — ультразвуковое исследование;
 ФСГ — фолликулостимулирующий гормон;
 ХГЧ — хорионический гонадотропин человека;
 ХС — холестерин;
 ХС ЛПНП — липопротеины низкой плотности;
 ХС ЛПВП — липопротеины высокой плотности;
 ЦА/КГТ — ципротерон/комбинированные гормональные контрацептивы (КГК (АТХ — гестагены и эстрогены, фиксированные сочетания);
 ГЭ — гиперплазия эндометрия;
 РЭ — рак эндометрия;
 ASRM — American Society for Reproductive Medicine;
 ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology;
 HOMA — Homeostasis model assessment.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Ановуляция (от латинского «an» — отсутствие, и «ovulatio» — овуляция) — состояние, в процессе которого яйцеклетка не созревает и не выходит из фолликула. Может быть как при регулярном, так и при нарушенном менструальном цикле.

Гиперандрогения — состояние, связанное с избыточной секрецией андрогенов и/или усиленным их воздействием на организм, которое у женщин чаще всего проявляется вирилизацией (появление мужских черт) и андрогензависимой дерматопатией (акне, гирсутизм, алопеция).

Гирсутизм — это избыточный рост терминальных волос у женщин по мужскому типу. Терминальные — темные, жесткие и длинные волосы, в отличие от пушковых, которые слабоокрашены, мягкие и короткие.

Гипертрихоз — заболевание, проявляющееся в избыточном росте волос, не свойственном данному участку кожи, не соответствующем полу и/или возрасту.

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. В зависимости от периода жизни женщины от менархе до перехода к менопаузе клиническая картина, диагностика,

лечебная тактика заболевания различна. СПЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [1].

СПЯ у подростков¹ диагностируется при наличии клинической и/или биохимической гиперандрогении и олиго-аменореи с менархе [143].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СПЯ является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. СПЯ является фактором риска развития бесплодия, андрогензависимой дерматопатии (акне, гирсутизма, алопеции), нарушений углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа (СД2)), дислипидемий, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства, нарушения настроения), онкологических заболеваний. Общий риск рака эндометрия, яичников, молочной железы повышен при СПЯ, чему в значительной степени способствует наличие у 40–85% женщин избыточной массы тела или ожирения [2–4, 98–100]. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени так и не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза и этиологии СПЯ. В патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых может претендовать на стартовую роль. Это нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулиночувствительных тканей [141, 142]. У подростков с СПЯ метаболический синдром встречается в 10,8–33,3% случаях, что в 3–5 раз чаще по сравнению с сопоставимой по возрастному критерию и индексу массы тела группой здоровых девушек.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 8 до 21%. Показатели распространенности СПЯ зависят от особенностей популяционной выборки и используемых критериев диагностики [5].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Дисфункция яичников (E28): E28.2 — синдром поликистоза яичников.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Европейским обществом репродукции (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и эмбриологии человека и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for

Таблица 1. Основные виды (фенотипы) СПЯ

	Ановуляция	Гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая)	Поликистозная структура яичников по данным УЗИ
Вид (фенотип) А («классический»)	+	+	+
Вид (фенотип) В («ановуляторный»)	+	+	
Вид (фенотип) С («овуляторный»)		+	+
Вид (фенотип) D («неандрогенный»)	+		+

Reproductive Medicine) (Роттердам, 2003) [6, 7] выделены основные критерии СПЯ: олигоановуляция, гиперандрогения (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Согласно ASRM/ESHRE (2003), International PCOS Network (2023) наличие любых двух из трех основных критериев определяет наличие определенного вида (фенотипа) СПЯ [1, 5, 7] (табл. 1).

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

См. раздел 2.1 «Жалобы и анамнез»

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

Диагностика СПЯ осуществляется на основании:

- 1) клинико-анамнестических данных — олиго-аменорея;
- 2) физикального обследования — проявления клинической гиперандрогении (гирсутизма);
- 3) лабораторного обследования — олиго-ановуляция, биохимическая гиперандрогения;
- 4) инструментального обследования — поликистозная морфология яичников по данным УЗИ органов малого таза комплексного (трансвагинального и трансабдоминального).

Диагностические подходы отличаются у подростков и женщин репродуктивного возраста. У подростков СПЯ диагностируется при наличии клинической и/или биохимической гиперандрогении и олиго-аменореи с менархе, при этом ультразвуковые критерии практически не используются.

До начала обследования необходимо получить информированное добровольное согласие у родителя (иного законного представителя) у пациентки в возрасте до 15 лет (большой наркоманией — в возрасте 16 лет или пациентки, признанной в установленном законом порядке недееспособной, в возрасте от менархе до 17 лет включительно, если такая девочка по своему состоянию не способна дать согласие на медицинское вмешательство) в порядке и по форме, утвержденными приказом Минздрава России от 12.11.2021 № 1051н «Об утвержде-

нии порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства».

2.1. Жалобы и анамнез

Пациентки с СПЯ предъявляют жалобы на:

- задержки менструации,
- проявления андрогенизации (акне, избыточный рост волос на теле и лице, алопеция),
- бесплодие,
- избыточную массу тела или ожирение, набор веса.
 - При сборе анамнеза у пациенток с СПЯ **рекомендовано** акцентировать внимание на наличие у родственников по 1 линии родства СПЯ или клинических проявлений синдрома в отсутствие установленного диагноза (олиго/аменореи, бесплодия), а также на сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные состояния, ассоциированные с СПЯ, такие как аномальные маточные кровотечения (в том числе ювенильные) и диагностированную гиперплазию эндометрия в анамнезе, СД, артериальную гипертензию, обструктивное апноэ сна и другие [1, 2, 8, 23, 30].

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

2.2. Физикальное обследование

При наличии клинической гиперандрогении (акне, избыточный рост волос на теле и лице, выпадение волос на волосистой части головы) необходимо провести определенные оценочные методики.

- **Рекомендован** подсчет гирсутного числа женщинам с жалобами на избыточный рост волос на лице и теле для оценки степени выраженности гирсутизма по модифицированной шкале Ферримана-Галлвея (приложение Г1, рис. 1) [5, 8, 9, 10, 11].

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

Комментарии: распространенность гирсутизма при классическом фенотипе СПЯ достигает 75%. Согласно последним рекомендациям, о гирсутизме, как правило,

свидетельствует сумма баллов по модифицированной шкале Ферримана-Галлвея $>4-6$, однако имеются расовые особенности оценки гирсутизма [1]. У некоторых представительниц европеоидной и негроидной рас патогномичным является повышение значения суммы баллов по указанной шкале >8 . У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по данной шкале >3 [12]. Более выраженный гирсутизм характерен для женщин Ближнего Востока, Латинской Америки и Средиземноморья [1]. Однако степень гирсутизма при СПЯ не всегда коррелирует со степенью избытка андрогенов. Тяжелый гирсутизм может наблюдаться при незначительном повышении уровня андрогенов в сыворотке крови, а значительное повышение показателей не всегда сопровождается гирсутизмом. Это несоответствие между уровнем гормонов и степенью выраженности гирсутизма отражает разную индивидуальную чувствительность ткани-мишени к андрогенам.

- **Рекомендована** оценка стадии полового развития по Таннеру у подростков с СПЯ с балльной оценкой молочных желез (В 1–5), лобкового оволосения (Р1–5), наличия и характера ритма менструаций (Ме 0–3) [143, 145].

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

Комментарии: балльная система Ферримана-Галлвея не адаптирована для детей, поэтому Обществом по гиперандрогении (AES) и Обществом по СПЯ не используется для оценки гирсутизма у подростков [143].

- **Рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога при наличии жалоб на акне и выпадение волос для выявления причины этих патологических состояний [10, 13].

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

Комментарии: нет валидированных оценочных шкал для определения степени тяжести угревых высыпаний. Наличие акне и алопеции не является надежным критерием гиперандрогении. У подростков в качестве клинического признака гиперандрогении рассматривается только выраженное акне.

- **Рекомендовано** проводить физикальное обследование с оценкой наличия черного акантоза при СПЯ для исключения клинических признаков инсулинорезистентности [13, 14, 15].

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

Комментарии: к клиническим маркерам ИР у пациенток с СПЯ относится черный акантоз (папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде локализованных участков бурой гиперпигментации в области кожных складок, чаще шеи, подмышечных впадин, паховой области, которые гистологически характеризуются гиперкератозом и папилломатозом).

- **Рекомендовано** всем пациенткам с подозрением на СПЯ проводить измерения роста и массы тела с вычислением ИМТ для диагностики избыточной массы тела или ожирения (приложение А3.1) [1, 7, 17, 18, 19, 20, 109].

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

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендовано** всем женщинам с подозрением на СПЯ исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови методом иммуноферментного анализа с расчетом индекса свободных андрогенов для оценки наличия биохимической гиперандрогении [1, 2, 4, 7, 21–23, 120].

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

Комментарии: индекс свободных андрогенов (ИСА) — это показатель соотношения общего тестостерона к глобулину, связывающему половые стероиды (ГСПГ). Для расчета ИСА используют формулу:

ИСА=общий тестостерон (нмоль/л)/ГСПГ (нмоль/л) \times 100. Следует учитывать, что у большинства подростков уровень андрогенов достигает «взрослого» диапазона не ранее 12–15 лет, и оценка биохимической гиперандрогении носит необъективный характер [127].

- **Рекомендовано** для оценки наличия биохимической гиперандрогении у пациенток с подозрением на СПЯ выполнение исследований уровня общего тестостерона в крови, уровня свободного тестостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, газовой хроматографии с масс-спектрометрией [1, 2, 4, 7, 21–23, 119].

Для взрослых пациенток: уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Для подростков: уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: при интерпретации показателей тестостерона необходимо руководствоваться возрастными референсными интервалами, используемыми лабораториями [127, 147].

- **Рекомендовано** всем пациенткам с СПЯ исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в крови и уровня андростендиона в крови в случае, когда уровни общего и свободного тестостерона не повышены, хотя эти маркеры представляют ограниченную дополнительную информацию в диагностике СПЯ [1, 2, 4, 7, 21–23].

Комментарий: о гиперандрогении свидетельствует повышение хотя бы одного любого из определяемых андрогенов, индекса свободных андрогенов.

- **Рекомендовано** исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови у взрослых женщин с подозрением на СПЯ в качестве одного из диагностических критериев СПЯ [127].

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

Комментарии: повышенный уровень АМГ не является обязательным критерием диагностики СПЯ у взрослых, и его не следует использовать как единственный критерий диагностики СПЯ. Сывороточный АМГ следует использовать только в соответствии с диагностическим алгоритмом, учитывая, что у пациенток с нерегулярным менструальным циклом и гиперандрогенией уровень АМГ не является необходимым для диагностики СПЯ.

Оценку уровня АМГ в сыворотке крови не следует проводить у подростков. На уровне АМГ может влиять возраст женщины, индекс массы тела, прием гормональных препаратов, например, гормональной контрацепции, хирургическое лечение заболеваний яичников [127].

- **Не рекомендована** оценка биохимической гиперандрогении у женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы (по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) — гестагены и эстрогены, фиксированные сочетания) или иные гормоносодержащие препараты, влияющие на уровни тестостерона вследствие возможного получения ложных результатов (по АТХ — Спиринолактон**, Антиандрогены) [1, 2, 4, 7, 21–23].

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

Комментарии: если необходима оценка уровня андрогенов в сыворотке крови, то необходима отмена гормональных препаратов на 3 месяца. На время отмены КГК (по АТХ — гестагены и эстрогены, фиксированные сочетания) женщинам, не планирующим беременность, необходимо предлагать негормональные методы контрацепции.

- **Рекомендована** оценка гликемического статуса путем проведения глюкозотолерантного теста 2-часового перорального (ПГТТ) с 75 г декстрозы (МНН декстроза, порошок для приготовления раствора для приема внутрь) или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови пациенткам с СПЯ без СД, вне зависимости от ИМТ и других факторов риска для выявления нарушений углеводного обмена, в последующем каждые 1–3 года с учетом индивидуальных факторов риска нарушений углеводного обмена [1, 2, 4, 118, 127–130].

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

Комментарии: глюкозотолерантный тест является оптимальным для скрининга и диагностики нарушения толерантности к глюкозе и СД2 у женщин с СПЯ и имеет преимущества над исследованием уровня глюкозы в крови (натощак) и гликированного гемоглобина [148].

У женщин репродуктивного возраста с СПЯ чаще, чем в общей популяции, развиваются нарушения углеводного обмена (в 5 раз — в Азии, в 4 раза — в США и в 3 раза — в Европе), независимо от ожирения, но усугубляются его наличием. Оценку показаний к проведению ПГТТ у пациенток с СПЯ необходимо проводить на первичной консультации, на этапе прегравидарной подготовки и в период беременности между 24-й и 28-й неделями (при отсутствии прегестационного сахарного диабета) [1, 2, 4, 7, 21–23, 127–130].

- **Не рекомендовано** рутинное исследование уровня инсулина плазмы крови и индексов ИР у пациенток с подозрением на СПЯ или при верифицированном СПЯ, ввиду их ограниченной клинической значимости [1, 24–30, 35].

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

Комментарии: в ряде случаев для оценки ИР может использоваться значение индекса НОМА (уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мЕд/л)/22,5, в норме для женщин репродуктивного возраста — менее 2,7). Индекс НОМА не относят к числу надежных маркеров ИР у подростков [127].

- **Рекомендовано** исследовать липидный спектр сыворотки крови (исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня триглицеридов в крови) для диагностики дислипидемии всем пациенткам с СПЯ [1, 6].

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

Комментарии: наиболее частой формой нарушений метаболизма липидов у пациенток с СПЯ является дислипидемия (повышение ХС, ТГ, ХС ЛПНП и/или снижение ХС ЛПВП), встречающаяся чаще у пациенток с ожирением. Оценка липидограммы проводится 1 раз в год при различных дислипидемиях и/или избыточной массе тела [1, 6].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза комплексного (трансвагинального и трансабдоминального) пациенткам с СПЯ или при подозрении на него для верификации диагноза [1, 7, 38–41, 116].

Для взрослых пациенток: уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: количество фолликулов в яичнике — в срезе и объем яичника, следует считать ультразвуковыми маркерами поликистозных яичников у взрослых [127]. Ультрасонографические критерии поликистозных яичников:

- при использовании трансвагинальных датчиков >8 МГц — наличие >20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника >10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов),
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании — увеличение объема любого яичника >10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов).

При наличии желтого тела, кист или доминантных фолликулов УЗИ выполняется повторно, после спонтанной или индуцированной менструации.

- **Не рекомендовано** использовать ультразвуковые признаки поликистозных яичников у подростков с подозрением на СПЯ в течение 8 лет после наступления менархе в качестве диагностического критерия в связи с высокой частотой мультифолликулярного строения яичников в этом возрасте [1, 38, 39, 102].

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

- **Рекомендовано** использование трансвагинального доступа при УЗИ органов малого таза комплексного (трансвагинального и трансабдоминального) или УЗИ матки и придатков трансвагинальное при сохранном менструальном цикле — в фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее — либо независимо от менструации, либо на 3–5 дни после менструации, индуцированной прогестагенами [1, 7, 38].

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

Комментарии: данные критерии не следует применять у женщин, получающих КГК (комбинированные гормональные контрацептивы) (АТХ — гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации).

2.5. Иные диагностические исследования

Диагностика нерегулярного менструального цикла (олиго-аменорея)

• **Рекомендовано** использовать следующие критерии диагностики нерегулярного менструального цикла у женщин репродуктивного периода:

- продолжительность цикла более 35 дней или менее 8 менструальных циклов в год;
- продолжительность цикла менее 21 дня [144].

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

• **Рекомендовано** использовать следующие критерии нерегулярного цикла у подростков [102, 144]:

- продолжительность >90 дней для любого цикла на первом году после менархе, <21 или >45 дней в период от 1 до 3 лет после менархе;
- первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после трех лет после телархе, <21 или >35 дней или <8 циклов в год в период от трех лет после менархе.

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

Комментарии: используя данные обширных эпидемиологических исследований, FIFA ранее определила, что для лиц в возрасте 18–45 лет и с использованием процентилей 5–95% крупномасштабных популяционных исследований нормальная частота менструаций составляет 24–38 дней. В этих исследованиях не проводилась оценка наличия овуляции [145, 146].

Для подростков, которые имеют характерные признаки СПЯ, но не соответствуют диагностическим критериям, можно рассматривать «повышенный риск» формирования СПЯ и назначить повторную оценку показателей через 1 год [1].

• **Рекомендовано** при регулярном менструальном цикле исследование уровня прогестерона в крови в прогнозируемой лютеиновой фазе для верификации овуляторной дисфункции у женщин репродуктивного периода [1, 7, 38].

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

Комментарии: исследование проводится на 6–8-й день после предполагаемой овуляции. Уровень прогестерона менее 3 нг/мл в середине лютеиновой фазы свидетельствует об отсутствии овуляции, ниже 10 нг/мл или сумма измерений в 3 последовательных циклах менее 30 нг/мл может свидетельствовать о неполноценной лютеиновой фазе менструального цикла.

При регулярных менструальных циклах возможна оценка овуляторной функции яичников по данным УЗИ органов малого таза комплексного (трансвагинального и трансабдоминального) на 20–24-й день менструального цикла.

Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с СПЯ

• **Рекомендовано** проводить измерение АД на периферических артериях женщинам с СПЯ ежегодно, а также при планировании беременности в естественном цикле и при планировании протокола ВРТ, наличии жалоб чаще в связи с повышенным риском развития ССЗ [1, 7, 46–51, 113, 127, 137–139].

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

• **Рекомендовано** проводить измерение ОТ (A02.03.007.004) и расчет ИМТ при каждом визите у всех женщин с СПЯ в связи с повышенным риском ССЗ [1, 7, 46–51, 113].

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

• **Рекомендовано** проводить оценку липидного профиля (анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический) и оценку риска ССЗ у пациентов с СПЯ на первичном приеме (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога в связи с повышенным риском ССЗ, а далее частота исследования зависит от выявленной патологии [1, 7, 46–51, 113].

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

Комментарии: к группе риска относят женщин с СПЯ при наличии хотя бы одного из следующих факторов: ожирение (особенно абдоминальное), курение, гипертензия, гиподинамия, дислипидемия, субклинический атеросклероз, нарушение толерантности к глюкозе, семейный анамнез по ранним ССЗ (менее 55 лет у родственников мужского пола, менее 65 лет — у родственников женского пола).

• **Рекомендовано** женщинам с СПЯ, имеющим избыточную массу тела или ожирение, прием (осмотр, консультация) врача-диетолога, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога для коррекции рациона питания и исключения/выявления нарушений пищевого поведения, а также тревожно-депрессивных расстройств [127].

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

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

Цели лечения: нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПЯ.

Ведение пациенток проводится с учетом основных жалоб, репродуктивных планов, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний и прочих факторов. КГК, #метформин**, #летрозол и другие лекарственные препараты при СПЯ используются “off label” (без офици-

альных показаний в инструкции), однако имеется множество научных исследований, подтверждающих их эффективность. Врачи должны информировать пациенток и обсуждать эффективность, возможные побочные эффекты и последствия терапии для выработки персонализированной тактики ведения. Способ применения и дозы представлены ниже.

3.1. Консервативное лечение

• **Рекомендовано** использовать у пациенток с СПЯ модификацию образа жизни, включающую физические упражнения и рациональное сбалансированное питание, для достижения и поддержания нормальной массы тела, общего состояния здоровья и качества жизни на протяжении всей жизни [56–58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: достижимые цели, такие как потеря веса на 5–10% в течение 6 месяцев у пациенток с избыточным весом, приводят к значительным клиническим улучшениям. Снижение массы тела на фоне модификации образа жизни у пациенток с СПЯ способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно углеводного обмена), однако ответ имеет индивидуальный характер. При СПЯ недостаточно доказательств предпочтения какой-либо конкретной диеты. Важно адаптировать диетические изменения в пищевых привычках пациентки с применением гибкого и индивидуального подхода по снижению калорийности питания и избегать излишне ограничительных и несбалансированных диет.

Физическая активность у взрослых 18–64 лет должна составлять минимум 150 минут в неделю физической активности средней интенсивности или 75 минут в неделю высокой интенсивности или эквивалентная комбинация обоих, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю, не следующих подряд.

• **Рекомендовано** проводить терапию комбинированными гормональными контрацептивами (КГК (АТХ — гестагены и эстрогены, фиксированные сочетания) у пациенток с СПЯ, с нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне) в качестве терапии первой линии [1, 59–64, 127, 140].

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

Комментарии: женщинам с СПЯ, не заинтересованным в беременности, назначаются КГК с минимально эффективной дозой этинилэстрадиола (20–30 мкг) или натуральными эстрогенами, с учетом критериев приемлемости контрацепции ВОЗ [65] и Национальных критериев приемлемости методов контрацепции [140]. КГК можно рассматривать в качестве терапии у подростков в группе риска развития СПЯ или с диагнозом «формирующийся СПЯ» с гирсутизмом и нерегулярным менструальным циклом. Прогестагенный компонент КГК подавляет секрецию ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент способствует повышению уровней ГСПГ и снижению свободно циркулирующего тестостерона. Для терапии у взрослых женщин с СПЯ может использоваться

любой КГК с любой дозой эстрогенов, однако препараты, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и ципротерон (эффективнее при гирсутизме, биохимической гиперандрогении по сравнению с обычными КГК), не должны рассматриваться как препараты первой линии при СПЯ из-за побочных эффектов, включая риск венозных тромбозов [1]. Следует выбирать препарат с гестагеном без остаточной андрогенной активностью. Необходимо также учитывать наличие таких ассоциированных с СПЯ состояний, как избыточный вес и ожирение, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Результаты исследований показывают, что у пациенток с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев повышение уровня гомоцистеина — результат дефицита фолатов в организме, поэтому пациенткам с СПЯ могут быть назначены КГК с фолатами [92–96, 103–107, 140–141].

• **Рекомендовано** использовать сочетание КГК и нестероидных антиандрогенов при лечении гирсутизма в случае, если через 6 месяцев КГК не оказали значительного клинического эффекта [59, 111].

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

• **Рекомендовано** применение антиандрогенов при гирсутизме в качестве монотерапии только при наличии противопоказаний к применению КГК или при непереносимости КГК [66, 111].

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

Комментарии: при назначении антиандрогенов необходима надежная контрацепция.

• **Рекомендованы** следующие режимы применения антиандрогенов при гирсутизме [1]:

– #Спиринолактон** (от 50–100 мг в сутки) (меньший риск побочных эффектов) для лечения акне [1, 2, 122].

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

– #Финастерид (2,5–5 мг в сутки в течение 6–12 месяцев) или #флутамид (250–500 мг в сутки (250 мг 1–2 раза в сутки) в течение 6–12 месяцев) — не зарегистрированы в России для лечения гирсутизма у женщин, хотя могут быть эффективны [111]. #Финастерид и #флутамид обладают гепатотоксичностью, что следует принимать во внимание при подборе терапии [127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

– Ципротерон** >10 мг в сутки для лечения гирсутизма **не рекомендуется** в связи с высокими рисками, в т.ч. менингиомы у пациенток 18 лет и старше [1].

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

• **Рекомендовано** женщинам с СПЯ назначение терапии прогестагенами (по АТХ — гестагены) в циклическом режиме для регуляции цикла и профилактики гиперплазии и рака эндометрия — при нежелании использовать комбинированные оральные контрацептивы или при наличии противопоказаний к их применению [127].

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

Комментарии: согласно международным рекомендациям по СПЯ от 2023 г. [127] в качестве сильной рекомендации указано, что медицинские работники должны учитывать тот факт, что женщины в репродуктивном возрасте с СПЯ имеют значительно более высокий риск развития гиперплазии и рака эндометрия. К превентивным стратегиям в отношении рисков гиперплазии и рака эндометрия относятся снижение массы тела, регуляция менструального цикла и регулярный прием гестагенов. В инструкциях к гестагенам в качестве показаний указано: нарушения менструального цикла вследствие нарушения овуляции; нерегулярные менструации; вторичная аменорея.

- **Рекомендовано** использовать #метформин** в качестве 2-й линии терапии у пациенток с СПЯ и нерегулярными менструациями в случае наличия противопоказаний к использованию КГК или их непереносимости, в том числе при нормальном ИМТ [59, 66, 68, 127].

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

Комментарии: #Метформин** назначается в дозе 500 мг в сутки с постепенным еженедельным повышением по 500 мг. Максимальная суточная доза составляет 2,5 г для взрослых и 2 г для подростков [1, 59, 66, 68, 69].

- **Рекомендовано** применять #метформин** в дополнение к модификации образа жизни у женщин с СПЯ и ИМТ >25 кг/м² для контроля массы тела и улучшения метаболических исходов, а также подросткам «группы риска» или с установленным диагнозом СПЯ [66, 69].

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

Комментарии: #Метформин** может оказать терапевтический эффект в группах женщин с высоким метаболическим риском (факторы риска СД, наличие нарушенной толерантности к глюкозе или определенные этнические группы высокого риска). При назначении #метформина** необходимо учитывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, зависят от дозы. Поэтому необходимо начинать с низкой дозы, с шагом 500 мг 1–2 раза в неделю [1].

Препараты с пролонгированным высвобождением могут минимизировать побочные эффекты. Следует помнить, что длительное применение #метформина** может приводить к снижению витамина В12, поэтому назначение данной терапии должно обсуждаться с пациенткой. Следует информировать женщину о возможной эффективности, рисках и побочных эффектах этого лечения.

- **Рекомендовано** использовать #метформин** (МФ) у взрослых женщин с СПЯ и ИМТ >25 кг/м² в рамках комплексного подхода коррекции метаболического синдрома (улучшение чувствительности тканей к инсулину, профилактики развития нарушений углеводного обмена, коррекции дислипидемии) [127].

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

Комментарии: монотерапия МФ может рассматриваться у подростков с риском формирования СПЯ или с СПЯ для регуляции менструального цикла.

При назначении МФ необходимо учитывать следующее:

- назначение МФ эффективно при активной модификации образа жизни;
- могут быть легкие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые зависят от дозы и приходят самостоятельно;
- старт терапии с низкой дозы с шагом 500 мг 1–2 раза в неделю и применяя препараты пролонгированного действия (что способствует снижению риска нежелательных побочных эффектов);
- прием может сопровождаться формированием низкого уровня витамина В12, особенно у людей с факторами риска низкого уровня витамина В12 (например, СД, кг/м).

- **Рекомендовано** сочетание КГК и #метформина** (по ранее указанной схеме) у женщин с СПЯ и ИМТ >30 кг/м² в группе высокого риска развития нарушений углеводного обмена, группе высокого этнического риска для коррекции метаболических нарушений, когда применение КГК и изменение образа жизни не приводят к достижению желаемых целей [127].

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

- **Рекомендовано** использовать фармакотерапию ожирения у пациенток с СПЯ и ИМТ >30 кг/м² или ИМТ >27 кг/м² при наличии хотя бы одного из следующих осложнений: артериальная гипертензия, дислипидемия, СД2, синдрома обструктивного апноэ сна согласно клиническим рекомендациям «Ожирение» [1, 66, 70, 71, 127, 151–152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: поведенческая терапия с целью уменьшения потребления пищи и увеличения физической активности является обязательным условием проводимого лечения. Фармакологическая поддержка может быть назначена, включая лираглутид, семаглутид**, орлистат, в дополнении к модификации образа жизни у женщин с СПЯ и избыточным весом/ожирением. Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения следует проводить спустя 3 месяца от начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем 5% от исходной в течение 3 месяцев. Лечение ожирения у женщин с СПЯ должно проводиться при сопровождении специалиста медицинского психолога/врача-психотерапевта с учетом данных по нарушению/расстройству пищевого поведения. Обязательно обсуждение с пациенткой, принимающей фармакотерапию ожирения, консультирование по контрацепции. Подробнее — см. соответствующие клинические рекомендации.

Использование фармакотерапии (в комбинации с изменением образа жизни) у детей и подростков с ожирением назначается с 12-летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года. См. клинические рекомендации «Ожирение у детей».

- **Рекомендуется** применение бариатрической хирургии при СПЯ и ИМТ >35 кг/м² или >30 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением [66, 150].

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

Комментарии: хирургические методы лечения морбидного ожирения (бариатрическая хирургия) у подростков получают все большее распространение в мире в последние десятилетия. Основными преимуществами бариатрической хирургии являются быстрое снижение веса, улучшение метаболических показателей и качества жизни пациентов с морбидным ожирением. Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества, бариатрическая хирургия является методом выбора для лечения морбидного осложненного ожирения у подростков [149].

- **Рекомендовано** использовать кломифен** у пациенток с СПЯ в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия [73].

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

Комментарии: цель лечения пациенток с СПЯ — восстановление овуляторных менструальных циклов. Модификация образа жизни, в частности лечение ожирения, должны предшествовать индукции овуляции при СПЯ. Перед индукцией овуляции у женщин с СПЯ должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы). Кломифен** назначается в течение 5 дней, начиная со 2–5 дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза — 150 мг. Частота овуляции достигает 70–80%, беременности — 22% на цикл. Лечение кломифеном** проводится в течение не более 6 менструальных циклов. Кумулятивная частота рождения живых детей в расчете на 6 циклов индукции овуляции составляет 50–60% [91]. Повышенный индекс свободного тестостерона и ИМГ, наличие аменореи, увеличенный объем яичников являются предикторами неэффективного применения кломифена** [92].

- **Рекомендован** в качестве альтернативной схемы лечения ановуляторного бесплодия у пациенток с СПЯ #летрозол [126].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: согласно международным клиническим рекомендациям препаратом первой линии для лечения ановуляторного бесплодия является нестероидный ингибитор ароматазы — #летрозол [1], однако в России данное назначение — офф-лейбл. Стимуляция овуляции #летрозолом проводится в дозе 2,5 мг в сутки (перорально) с 3 по 7 или с 5 по 9 дни менструального цикла, в случае отсутствия овуляции в следующем цикле стимуляции возможно увеличение дозы #летрозола до 5 мг в сутки. Максимальная дозировка #летрозола в протоколе стимуляции овуляции составляет 7,5 мг в сутки [124, 126]. Согласно данным проведенных РКИ и метаанализов #летрозол в 1,5 раза эффективнее кломифена** в достижении овуляции, наступлении беременности и живорождения без увеличения рисков многоплодной беременности или невынашивания [125].

- **Рекомендовано** использовать #метформин** (по ранее указанной схеме) у пациенток с СПЯ и ановуляторным бесплодием, а также отсутствием других факторов бесплодия в качестве альтернативной схемы стиму-

ляции овуляции и улучшения овуляторной функции как в виде монотерапии, так и в сочетании с кломифеном** (КЦ) по стандартной схеме применения непрямых индукторов овуляции [73–75].

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

Комментарии: для преодоления резистентности к КЦ его можно комбинировать с #метформин** для повышения шансов на беременность (повышение частоты овуляции и зачатия в 1,6 раза, частоты живорождений — в 1,2 раза. Если #метформин** используется для индукции овуляции у женщин с СПЯ, ожирением (ИМТ>30 кг/м²), ановуляторным бесплодием и отсутствием других факторов бесплодия, можно добавить КЦ (по стандартной схеме) для улучшения овуляторной функции и вероятности беременности.

- **Рекомендовано** у пациенток с СПЯ и ановуляторным бесплодием проводить стимуляцию овуляции гонадотропинами или лапароскопию с дреллингом яичников в качестве 2-й линии терапии при неэффективности КЦ или отсутствии условий для его применения [76, 77, 112].

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

Комментарии: гонадотропины могут использоваться в сочетании с #метформин** (режим дозирования — см. выше) у женщин с СПЯ, ановуляторным бесплодием, резистентностью к КЦ и отсутствием других факторов бесплодия для улучшения овуляторной функции, увеличения вероятности наступления беременности и рождаемости. Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов. При проведении стимуляции гонадотропинами необходимо мониторировать овариальный ответ.

- **Рекомендовано** взрослым пациенткам с СПЯ назначение инозитола в качестве альтернативы #метформину** при нерегулярном менструальном цикле, метаболическом синдроме, ожирении [127, 131–136].

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

Комментарии: следует информировать пациенток об ограниченном клиническом эффекте. Конкретный состав добавки, доза и длительность терапии в настоящее время не определены [127, 131–136].

3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендовано** проведение лапароскопии (лапароскопического дреллинга) у женщин с СПЯ и бесплодием при резистентности к КЦ, высоком уровне ЛГ, прочих показаниях к лапароскопической операции у пациенток (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор, бесплодия), невозможности мониторинга при использовании гонадотропинов [78].

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

Комментарии: эффективность лапароскопического дреллинга и применения гонадотропинов сопоставимы. Монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью [67, 108]. Для достижения эффекта при СПЯ достаточно четырех пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание преждевременной овариальной недостаточности.

У 50% пациентов после лапароскопии требуется индукция овуляции. Если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует, следует использовать стимуляцию КЦ, а через 6 месяцев применения КЦ возможно применение гонадотропинов.

• **Не рекомендовано** проводить лапароскопический дриллинг у пациенток с СПЯ с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно: для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении [79].

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

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

Специфическая реабилитация не разработана.

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

• Учитывая отдаленные сердечно-сосудистые риски, **рекомендовано** диспансерное наблюдение (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога) пациенток с СПЯ, также необходимо соблюдение принципов рационального питания и получение дозированных физических нагрузок [110, 127].

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

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- оперативное лечение СПЯ.
Критерии выписки: клиническое выздоровление.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто встречающиеся нозологии, протекающие под маской СПЯ, представлены в приложении А3.2.

• **Рекомендовано** у пациенток с подозрением на СПЯ исключить заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия и неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников (нВДКН) при проведении дифференциальной диагностики с проведением исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследования уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови, исследованием уровня пролактина в крови [1, 7, 38, 42–46].

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

Комментарии: критериями диагностики манифестного гипотиреоза является повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови выше его нормальных значений и снижение уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови. Снижение уровня ТТГ менее нижней границы нормы (обычно менее 0,1 мЕД/л) свидетельствует о гипертиреозе.

Целесообразно как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина.

• **Рекомендовано** у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в раннюю фолликулярную фазу утром для диагностики нВДКН, при пограничных значениях 17-гидроксипрогестерона также исследование патогенных вариантов гена СРР21А2 [1, 7, 38, 43, 46, 115].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНР проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7 дня), при аменорее — в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нВДКН. В случае значений базального 17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНР (6–30 нмоль/л или 2–10 нг/мл — так называемая серая зона), выявленных минимум при двукратном определении, целесообразно исследование патогенных вариантов гена СРР21А2.

7.1. ВРТ и СПЯ

• **Рекомендовано** применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) у женщин с СПЯ и бесплодием при неэффективности стимуляции овуляции и лапароскопии; сопутствующей патологии (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор), необходимости преимплантационной диагностики [76, 82, 121].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: у пациенток с СПЯ при применении ВРТ высок риск гиперстимуляции яичников. Частота наступления клинической беременности на лечебный цикл у женщин с СПЯ составляет 35%, что сопоставимо с таковой у пациенток без СПЯ. Предпочтителен протокол с антагонистами ГнРГ (по АТХ — аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) для уменьшения длительности стимуляции, дозы гонадотропинов и частоты СГЯ.

• Агонисты ГнРГ (по АТХ — аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) в качестве триггера финального созревания ооцитов **рекомендованы** при повышенном риске СГЯ или в случае отсроченного переноса эмбрионов [1].

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

• **Рекомендовано** использовать #метформин** для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников в качестве адъювантной терапии у женщин с СПЯ, проходящих лечение с помощью ВРТ [1, 83–86].

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

Комментарии: #Метформин** может снизить риски гиперстимуляции, однако значимо не влияет на уровень живорождения. #Метформин ** назначается в дозе от 1000 до 2500 мг в сутки [1, 83–86]. При применении in vitro maturation (IVM) нехарактерно развитие синдрома гиперстимуляции яичников, что позволяет рассматривать данный метод как альтернативный.

7.2. Акушерские аспекты СПЯ

• **Рекомендовано** проводить прегравидарную подготовку у женщин с СПЯ для снижения гестационных осложнений [87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: женщины с СПЯ представляют собой группу риска по развитию неблагоприятных исходов беременности: прерывание беременности, ГСД, гипер-

тония при беременности и преэклампсия, задержка внутриутробного развития, макросомия, преждевременные роды, кесарево сечение. Частота ГСД, артериальной гипертензии, преэклампсии, согласно результатам метаанализов, повышается в 3–4 раза. Риск осложненного течения беременности выше у женщин с «классическим» фенотипом СПЯ.

Прекоцепционная подготовка должна включать: отказ от курения, модификацию образа жизни, использование фолиевой кислоты [87–89, 127].

• **Рекомендовано** обязательное наблюдение женщины с СПЯ во время беременности в связи с повышенным риском развития гестационного диабета, гипертензивных осложнений, преэклампсии и связанных с этим осложнений, в частности увеличением риска заболеваемости новорожденных [87–89].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Таблица 2. Критерии оценки качества медицинской помощи при СПЯ

Таблица 2. Критерии оценки качества медицинской помощи при СПЯ

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови и подсчет индекса свободных андрогенов	Да/нет
2	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное)	Да/нет
3	Выполнена оценка гликемического статуса путем проведения глюкозотолерантного теста 2-часового перорального с 75 г декстрозы или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови пациенткам с СПЯ	Да/нет
4	Выполнено измерение роста и массы тела с вычислением индекса массы тела и измерение ОТ (A02.03.007.004) у пациенток с СПЯ	Да/нет
5	Выполнено измерение АД на периферических артериях у пациенток с СПЯ	Да/нет
6	Выполнено назначение медикаментозной терапии при нарушениях менструального цикла, гирсутизме и акне (КГК, нестероидные антиандрогены, прогестагены (АТХ – гестагены) в циклическом режиме)	Да/нет
7	Даны рекомендации по модификации образа жизни, включающие физические упражнения и рациональное сбалансированное питание, для лечения ожирения и избыточной массы тела у пациенток с СПЯ	Да/нет
8	Выполнено назначение кломифена** в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПЯ	Да/нет
9	Выполнена стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопия (лапароскопический дриллинг) в качестве 2-й линии терапии при неэффективности кломифена** или отсутствии условий для его применения	Да/нет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

Данная статья является репринтом клинических рекомендаций, все аффилированные источники литературы, алгоритмы действия врача и информация для пациентов представлены по указанной ниже ссылке:
<https://drive.google.com/file/d/13EufwAcG9bPhJq18-LVeyUVVCszUuldV/view?pli=1>

Рукопись получена: 11.08.2025. Одобрена к публикации: 12.08.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru
Адамян Лейла Владимировна, академик РАН, профессор, д.м.н. [Leila V. Adamyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>; SPIN-код: 9836-2713; e-mail: aleila@inbox.ru
Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru
Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru
Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; ResearcherID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru
Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru
Сметник Антонина Александровна, к.м.н. [Antonina A. Smetnik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>; e-mail: asmetnik@gmail.com
Сутурина Лариса Викторовна, профессор, д.м.н. [Larisa V. Suturina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>; eLibrary SPIN: 9419-0244; e-mail: lsuturina@gmail.com
Уварова Елена Витальевна, член-корр. РАН, д.м.н. [Elena N. Uvarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; eLibrary SPIN: 1264-1293; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru
Филиппов Олег Семенович, д.м.н., профессор [Oleg S. Filippov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2654-1334>; eLibrary SPIN: 4404-4584; e-mail: filippovolsem@yandex.ru
Хашченко Елена Петровна, к.м.н. [Elena P. Khashchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>; e-mail: khashchenko_elena@mail.ru
Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Galina E. Chernukha, MD, PhD, DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>; SPIN-код: 5514-3483; e-mail: g_chernukha@oparina4.ru
Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; e-mail: s1981k@yandex.ru
Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сметник А.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Уварова Е.В., Хашченко Е.П., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Версия от 2025 года // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №3. — С. 28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12773>

TO CITE THIS ARTICLE:

Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, Smetnik AA, Suturina LV, Filippov OS, Sheremetyeva EV, Uvarova EV, Khashchenko EP, Chernukha GE, Yarmolinskaya MI. Russian national clinical recommendations «Polycystic ovary syndrome». Version of 2025 year. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(3):28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12773>

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БАРДЕ-БИДЛЯ



© Р.М. Гусейнова*, М.Г. Рафаелян, А.А. Аверкина, Е.Д. Флитман, Д.А. Копытина, О.В. Васюкова, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова

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

Синдром Барде-Бидля — редкое мультисистемное аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к спектру цилиопатий. Характерными признаками являются центральное ожирение и гипогонадизм, пигментный ретинит, дисфункция и аномалии развития мочевыводящих путей, полидактилия, задержка психического развития и трудности в обучении. Синдром диагностируется на основании клинических проявлений и симптомов, которые могут быть подтверждены молекулярно-генетическим тестированием.

В статье обсуждаются вопросы клинических особенностей, диагностики, дифференциальной диагностики, трудности и возможности лечения пациента с прогрессирующим ожирением и ассоциированных с ним расстройств. Синдром Барде-Бидля верифицирован в возрасте 23 лет при генетическом анализе: в гене BBS1 (NM 024649.5) в 12 экзоне обнаружен патогенный вариант (HG38, chr11:66526181T>G, c.1169T>G) в гомозиготном состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Барде-Бидля; абдоминальное ожирение; моногенное ожирение; гипогонадизм; почки; нефропатия; пигментный ретинит; цилиопатии; гипоспадия; ген BBS1.

A CASE OF DELAYED DIAGNOSIS OF BARDET-BIEDL SYNDROME

© Raisat M. Guseinova*, Manushak G. Rafaelyan, Anastasia A. Averkina, Ekaterina D. Flitman, Daria A. Kopytina, Olga V. Vasyukova, Ildar R. Minniakhmetov, Rita I. Khusainova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Bardet-Biedl syndrome is a rare multisystem autosomal recessive disorder that belongs to the spectrum of ciliopathies. Typical features include central obesity and hypogonadism, retinitis pigmentosa, renal dysfunction, polydactyly, mental retardation and learning difficulties. The syndrome diagnostics is based on clinical manifestations and symptoms, and it can be confirmed by molecular genetic testing. The article discusses the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, difficulties and possibilities of treatment of a patient with progressive obesity and associated disorders. Bardet-Biedl syndrome was verified at the age of 23 by genetic analysis: homozygous mutation in the BBS1 gene was detected.

KEYWORDS: Bardet-Biedl syndrome; abdominal obesity; monogenic obesity; hypogonadism; kidneys; nephropathy; retinitis pigmentosa; ciliopathies; hypospadias; BBS1 gene.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Барде-Бидля (СББ) — редкое мультисистемное генетическое заболевание с клиническими чертами ожирения, полидактилией, пигментной дегенерацией сетчатки, гипогонадизмом, снижением когнитивных функций, нарушением работы почек и другими пороками развития. Ожирение при данном заболевании проявляется в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующим течением и усугубляет риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Актуальность проблемы обусловлена редкостью синдрома и его медленно прогрессирующим течением. Раннее

выявление и лечение заболевания имеют решающее значение для остановки прогрессирования тяжелых осложнений.

Для подтверждения диагноза СББ необходимо проведение молекулярно-генетического исследования, от результата которого зависит тактика ведения пациента.

Учитывая выраженность ожирения при СББ, актуально рассмотрение мультидисциплинарного подхода, включающего, кроме медикаментозной терапии, работу с эндокринологом, психологом, диетологом и специалистом лечебной физкультуры. После физкультуры, медико-генетическое консультирование, а также офтальмолога, нефролога и андролога.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В Центр лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее НМИЦ эндокринологии) обратился пациент 23 лет (с мамой) с жалобами на увеличение массы тела, повышенную утомляемость, храп, судороги, головные боли. Из анамнеза известно, что показатели роста и веса при рождении соответствовали норме (рост — 50 см, масса тела — 2900 г). Мышечной гипотонии в нео- и постнатальном периоде не наблюдалось. Сосательный рефлекс был сохранен. В 4 года проведена хирургическая коррекция гипоспадии. Избыточная масса тела отмечалась с дошкольного возраста и неуклонно прогрессировала впоследствии. В 6 лет установлен диагноз: «Ожирение II степени», SDS ИМТ=2,7. Тогда же выявлена задержка интеллектуального развития, нарушение концентрации и внимания, снижение остроты зрения, головные боли. В 15 лет диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, однако назначение заместительной терапии тестостероном не проводилось. Минимальный вес после 18 лет — 114 кг (в 20 лет), максимальный — 136 кг (на момент обращения). Наследственный анамнез отягощен: у бабушки по материнской линии — ожирение и СД2. Из особенностей образа жизни: физическая активность — повседневная ходьба, работа на стройке (разнорабочий); режим питания — 3-разовый, ужин поздний, плотный с преобладанием легкоусвояемых углеводов. Ранее пациент не получал специализированной медицинской помощи по коррекции массы тела.

Объективно обращали внимание полидактилия пальцев рук, избыточно развитая подкожно-жировая клет-

чатка по смешанному типу, рост=179,5 см, вес=134,9 кг, окружность талии=135 см, ИМТ=41,9 кг/м²; кожные покровы нормальной окраски и влажности (стрий, акантоза не было); оволосение по мужскому типу; артериальное давление (АД) 120/80 мм рт.ст., пульс 78 уд/мин.

На основании жалоб, анамнестических сведений, данных осмотра предположен СББ, проведено комплексное обследование в НМИЦ эндокринологии, в том числе молекулярно-генетическое исследование. Данных за наличие гипотиреоза, гиперпролактинемии не получено. Не выявлено снижения уровня общего тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии — 37,4 нмоль/л и ЛГ 4,0 (2,5–11,0) Ед/л. В биохимическом анализе крови имелись признаки дислипидемии: повышение общего холестерина до 6,6 ммоль/л, холестерина ЛПНП до 4,9 ммоль/л; умеренное повышение печеночных трансаминаз; данных за наличие нарушений углеводного обмена не получено (по результатам перорального глюкозотолерантного теста уровень глюкозы крови натощак составил 4,3 ммоль/л, через 120 мин — 4,8 ммоль/л; гликированный гемоглобин — 5,1%). В общеклиническом анализе крови признаков анемии не получено. Фильтрационная функция почек сохранена, уровень микроальбумина в моче соответствовал нормальным значениям.

Результаты гормональных и биохимических исследований представлены в таблице 1.

При УЗИ органов брюшной полости имелись признаки гепатомегалии, умеренного расширения воротной вены, увеличения размеров желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы (липоматоз); по данным УЗИ почек, структурной патологии и анатомических аномалий не выявлено; результаты электрокардиограммы и эхокардиографии соответствовали норме;

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований на момент обращения

Показатели	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Тестостерон (ВЭЖХ-МС/МС)	37,4	нмоль/л	10–35
ЛГ	4,0	Ед/л	2,5–11,0
Пролактин	376,3	мЕд/л	94–500
ТТГ	1,4	мМе/л	0,2–3
25(ОН)D	15,8	нг/мл	30–100
Глюкоза	4,3	ммоль/л	3,1–6,1
Глюкоза ОГТТ 120 мин	4,8	ммоль/л	Менее 7,8
Гликированный гемоглобин	5,1	%	4–6
Белок общий	72,2	г/л	64,83
Креатинин	68,9	мкмоль/л	50–98
АСТ	56,1	Ед/л	5–34
АЛТ	88,9	Ед/л	0–55
Кальций	2,4	ммоль/л	2,1–2,5
Альбумин	47,1	г/л	35–50
Холестерин общ.	6,6	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	4,9	ммоль/л	1,1–3
Триглицериды	1,4	ммоль/л	0,1–1,7
Мочевая кислота	346,3	мкмоль/л	142–339

Таблица 2. Показатели лабораторных исследований в динамике через 3 месяца

Показатели	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
25(OH)D	18	нг/мл	30–100
АСТ	91,5	Ед/л	5–34
АЛТ	54,4>	Ед/л	0–55
Холестерин общ.	6,7	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	5,4	ммоль/л	1,1–3
Холестерин ЛПВП	0,986	ммоль/л	0,9–2,6

биоимпедансный анализ состава тела на аппарате In Body 770: % жировой ткани — 44,4 (10–20), жировая ткань — 59,9 кг (избыток жировой ткани — 32,4 кг = 24,4%), масса скелетной мускулатуры — 43 кг, тощая масса — 70,9 кг, безжировая масса — 75 кг.

При осмотре офтальмологом установлен диагноз: «Миопия слабой степени обоих глаз, смешанный астигматизм, ангиопатия сетчатки, оптическая нейропатия (не проводилась электроретинография)». По результатам приема медицинского психолога и проведения психологического обследования у пациента отмечались общее психическое недоразвитие, проявляющееся в интеллектуальной недостаточности, недоразвитии эмоциональной сферы, восприятия и внимания. В ходе обследования выявлены проблемы концентрации внимания, отвлекаемость, преобладание конкретного мышления над абстрактным. Со слов матери, данные проблемы имелись с раннего детства. В совокупности выявленная симптоматика соответствовала картине олигофренического патопсихологического симптомокомплекса.

Учитывая наличие храпа во сне проведено кардиореспираторное мониторирование, консультирован сомнологом: диагностирован синдром обструктивного апноэ сна легкой степени тяжести: ИАГ (индекс апноэ-гиппноэ) = 13,8 (при норме до 5 эпиз/час), индекс десатураций — 11,3 эпиз/час, средний уровень сатурации 93%. Рекомендовано снижение жировой массы тела с контрольным обследованием в динамике.

Получены положительные результаты по данным анкетного опросника Морля.

Таким образом, на основании жалоб, клинико-anamnestических сведений, пациенту установлен диагноз: «Морбидное ожирение (ИМТ=41,9 кг/м²), синдром Барде-Бидля, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (стеатогепатит), дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна легкой степени, ангиопатия сетчатки, оптическая нейропатия, полидактилия; дефицит витамина D, миопия слабой степени обоих глаз, смешанный астигматизм». Инициирована терапия препаратом Орлистат в дозе 120 мг 3 раза в сутки, скорректирован витаминный статус насыщающей дозой колекальциферола, разработан индивидуальный план двигательной активности, даны рекомендации по нутритивной поддержке под наблюдением специалистов.

При контрольном визите пациента через 3 месяца от начала терапии отмечено снижение массы тела на 11 кг, окружность талии уменьшилась на 9 см, достигнут адекватный уровень витамина D, однако сохранялось повышение печеночных трансаминаз и нарушение

липидного профиля (табл. 2). С целью исключения семейной гиперхолестеринемии пациент направлен к липидологу. По данным биоимпедансного анализа состава тела отмечена положительная динамика содержания жировой ткани без потери мышечной массы: уменьшение массы жировой ткани на 10,7% — 11 кг; увеличение массы скелетной мускулатуры на 1,2 кг. Получены результаты полного секвенирования экзона путем массового параллельного секвенирования (МПС, NGS): в гене *BBS1* (*NM 024649.5*) в 12 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант (*HG38, chr11:66526181T>G, c.1169T>G*) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене *p.Met390Arg* с глубиной покрытия 128x (*rs113624356*), что позволило генетически верифицировать синдром Барде-Бидля (*BBS1: HG38, chr11:66526181T>G, c.1169T>G*).

Принимая во внимание наличие синдрома, пациенту даны рекомендации по динамическому контролю уровня тестостерона вне зависимости от текущего ИМТ, регулярному углубленному обследованию у офтальмолога (для оценки прогноза остроты зрения при начале развития пигментного ретинита).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сведения о распространенности заболевания значимо варьируют. Согласно исследованию Melluso и соавт., распространенность СББ в мире составляет 1:100 000–160 000 новорожденных. Данные показатели могут быть выше в странах, в которых высок уровень близкородственных браков, так 1:36 000 среди арабского населения в Кувейте, 1:13 500 среди бедуинов, 1:6900 в округе Джашра, 1:18 000 в Ньюфаундленде и 1:3700 на Фарерских островах [3]. Чаще диагноз устанавливается в детском или подростковом возрасте [4]. Поздняя диагностика СББ может быть обусловлена неспецифичностью симптомов и недостаточной осведомленностью врачей о заболевании. Основные трудности связаны с генетической гетерогенностью синдрома, так как клиническая симптоматика может проявляться в неполной мере у разных пациентов. Чаще всего синдром диагностируют офтальмологи при появлении осложнений со стороны зрительного аппарата (дистрофия сетчатки), нефрологи и урологи, в периоде новорожденности обнаруживаются кисты, аномалии развития почек (дисплазия почек, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз), могут быть выявлены нарушения концентрации мочи (полиурия и полидипсия), неврологи (нарушение координации, атаксия, судороги) [5–7].

Сегодня идентифицировано более 28 различных генов как причинные или вовлеченные в патогенез СББ. Эти гены кодируют белки *BBSome*, участвующие в формировании и функционировании ресничек, целостность которых имеет решающее значение в регуляции сигналов, связанных с энергетическим обменом и аппетитом. Дефекты в ресничках могут приводить к широкому спектру клинических проявлений, включая ожирение, сахарный диабет и другие метаболические нарушения [8].

В исследовании Elawad и др. представлена серия клинических случаев поздно диагностированного СББ. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял 16 лет (дистрофия сетчатки, постаксиальная полидактилия, ожирение, трудности в обучении, задержка развития, катаракта), 18 лет (дистрофия сетчатки, постаксиальная полидактилия, ожирение и умственная отсталость), 38 лет (задержка умственного развития, пигментный ретинит и атрофия зрительного нерва, ожирение, гипогонадизм) и 50 лет (ожирение, пигментный ретинит, постаксиальная полидактилия, аномалии развития почек, сахарный диабет и гипертрофия левого желудочка), что связано с поздней обращаемостью, несвоевременной диагностикой и неспецифичностью симптомов [9].

Диагноз СББ устанавливается в первую очередь клинически по совокупности признаков. Для первичной диагностики имеются основные признаки и второстепенные. К основным относятся: полидактилия, пигментный ретинит, ожирение, задержка умственного развития, гипотиреоз и гипогонадизм; к второстепенным: атаксия, нарушение координации и речевого развития, брахидактилия, сахарный диабет, потеря слуха, фиброз печени, пороки развития сердца и другие сердечно-сосудистые аномалии. Для постановки диагноза достаточно наличия либо четырех основных, либо трех основных и двух второстепенных признаков [6, 10]. Кроме того, СББ следует рассматривать у новорожденного или плода со структурными аномалиями почек, пороками развития мочеполовой системы и/или полидактилией, поскольку эти находки могут быть единственным свидетельством СББ в данной возрастной группе. Центральное ожирение — заметный ранний признак СББ, обычно развивается на первом году жизни. Признаки дистрофии палочко-колбочковой дистрофии (светобоязнь, снижение остроты зрения и потеря способности различать цвета) и хронической болезни почек (полиурия и полидипсия) обычно обнаруживаются к школьному возрасту, в то время как признаки гипогонадизма (отсутствие пубертатного развития) могут быть выявлены только в раннем подростковом периоде [7, 11]. Актуально проведение молекулярно-генетического исследования, в том числе с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными синдромами, например, Альстрема, Прадера-Вилли, первичной цилиарной дискинезией, ввиду схожести ряда клинических проявлений. Дифференциальная диагностика данных синдромов важна для определения прогноза в отношении осложнений и мониторинга их состояния. Согласно недавно пересмотренным европейским критериям установки диагноза СББ с учетом результатов молекулярно-генети-

ческого тестирования, диагноз во взрослом возрасте высоковероятен при сочетании положительного результата теста, ретинальной дистрофии и еще одного основного признака (ожирение, полидактилия или почечные аномалии/дисфункция); или, если генетическое тестирование недоступно, при наличии всех четырех основных признаков; или, если генетическое тестирование недоступно, при наличии ретинальной дистрофии, как минимум 2 основных и минимум 2 дополнительных признака (гипогонадизм, микропенис, аносмия/гипосмия, нарушение психоречевого развития) [12].

ББС представляет собой полностью пенетрантное аутосомно-рецессивное заболевание с различной экспрессивностью. Идентифицировано 26 генов *BBS* (*BBS1–BBS26*) и несколько генов-модификаторов. Два основных гена, вовлеченных в *BBS*, — *BBS1* и *BBS10*, — присутствуют более чем в 20% случаев в мире, в Европе — около 40–50% [12]. Диагноз СББ пациентам с вариантом в гене *BBS1* обычно устанавливается позднее, чем при вариантах в гене *BBS10*, что объясняется более мягким фенотипом и поздним началом дегенерации сетчатки. Описаны компаунд гетерозиготные варианты сайта сплайсинга в генах *BBS1* и *BBS10* [13, 14]. Одни и те же мутации (у братьев и сестер) или наличие мутаций в одном и том же гене могут приводить к разным фенотипам (различному набору проявлений или разному возрасту манифестации). Для дальнейшего анализа генотип-фенотипических корреляций среди детей и взрослых с СББ требуется накопление большего количества данных длительного наблюдения [15].

В литературе сообщается о широком спектре почечных аномалий при *BBS*, включая хроническую болезнь почек, паренхиматозные кисты, одностороннюю агенезию, дисплазию, почечные камни и пузырно-мочеточниковый рефлюкс [11]. Нарушение функции почек может быть вызвано как первичными (например, кистозная болезнь почек), так и вторичными причинами (артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие). Почечная недостаточность является наиболее частой причиной смерти пациентов с СББ, составляя 25% смертей к 44 годам [16]. Все это требует тщательного мониторинга состояния пациента с целью своевременного выявления почечной патологии и предупреждения тяжелых, летальных исходов.

У нашего пациента обращало внимание прогрессирующее ожирение с дошкольного возраста, задержка интеллектуального развития, нарушение концентрации и внимания, снижение остроты зрения, головные боли, и объективно — полидактилия. Не было врожденных аномалий внутренних органов и пигментного ретинита, что является характерным для пациентов с СББ. Наличие ведущего клинического признака — ожирения, а также реверсивного гипогонадизма, требовало дифференциальной диагностики преимущественно с синдромом Прадера-Вилли. Известно, что мышечная гипотония, вялость сосания, низкий рост, наличие определенных фенотипических признаков в виде лицевого дисморфизма — высокоспецифичны для синдрома Прадера-Вилли. При этом не исключено наличие других цилиопатий со схожими признаками, которые также следует учитывать [17].

Исследования показали высокую распространенность инсулинорезистентности и метаболического синдрома у пациентов с СББ по сравнению с общей популяцией, что согласуется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью, развитием нарушений углеводного обмена [18]. В исследовании Tomlinson и соавт. отмечается, что нарушение метаболических процессов, таких как инсулинорезистентность и дислипидемия, также связано с дефектами ресничек и является важным звеном патогенеза СББ [8]. Несмотря на отсутствие обширных статистических данных, были выделены некоторые тенденции фенотипа-генотипа. *BBS1*, по-видимому, связан с более мягким эндокринным и метаболическим фенотипом, чем все другие дефекты генов *BBS*. Сопутствующие заболевания при наличии патогенных вариантов в гене *BBS1* были обнаружены с такой же частотой, как и у лиц с ожирением, в то время как при других генотипах частота была выше. Ожирение и гипогонадизм при *BBS1* встречаются реже, чем у пациентов с *BBS2* или *BBS10*. У них также наблюдаются более низкие уровни инсулинорезистентности (более низкий HOMA-IR) и менее выраженное висцеральное ожирение, чем у пациентов с *BBS10*, у которых наблюдается тенденция к повышенной инсулинорезистентности (более высокий HOMA-IR) и повышенному уровню триглицеридов. *BBS4* был связан с наибольшей разницей в ИМТ по сравнению с пациентами без *BBS*. *BBS9* связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью. Для репродуктивных расстройств не было обнаружено последовательной корреляции фенотип-генотип [12].

Подходы к лечению СББ требуют мультидисциплинарной команды специалистов, состоящей из педиатров, эндокринологов, андрологов, гинекологов, диетологов, психологов, нефрологов, хирургов-ортопедов, кардиологов, офтальмологов, стоматологов, логопедов и аудиологов. Тактика ведения данных пациентов заключается в модификации образа жизни, снижении жировой массы тела и коррекции гормональных нарушений. Нет данных об отличных от оказываемых при экзогенно-конституциональном ожирении эффектах фармакотерапии, доступной в России (орлистат, сибутрамин, агППП: лираглутид, семаглутид, тирзепатид). Специальные контролируемые исследования с использованием данных препаратов у пациентов с СББ не проводились. Перспективным фармакологическим агентом является сетмеланотид, агонист рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) [19]. Недавно опубликовано рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы с участием 32 пациентов с СББ; 32,3% в возрасте ≥ 12 лет с СББ достигли по крайней мере 10% снижения массы тела после 52 недель лечения сетмеланотидом. Среднее снижение ИМТ составило 9,1% (в возрасте > 18 лет) и снижение полифагии на 30,5%. Не было никаких существенных изменений АД, липидного профиля или уровня глюкозы, а наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с препаратом, были гиперпигментация кожи (из-за активации рецептора меланокортина 1 на меланоцитах и последующей выработки меланина) и реакции в месте инъекции [20]. Хотя на сегодняшний день бариатрическая хирургия является безопасным и эффективным методом лечения ожи-

рения с подтвержденными долгосрочными клиническими преимуществами, в опубликованной литературе имеется относительно немного исследований, изучающих ее влияние конкретно на пациентов с СББ, и они ограничиваются отдельными клиническими описаниями и небольшими сериями случаев, в которых эффективность вмешательств сопоставима с наблюдаемой при экзогенно-конституциональном ожирении [21].

При лечении гипогонадизма у пациентов с СББ важно учитывать возможную нечувствительность к тестостерон-заместительной терапии. В работе Koscinski и др. авторы описывают репродуктивную дисфункцию у мужчин с СББ и подчеркивают сложность лечения гипогонадизма у данной когорты пациентов [22]. В литературе описан случай реверсивного гипогонадизма у пациента с СББ. Впервые диагноз гипогонадотропный гипогонадизм, задержка полового развития установлен пациенту в возрасте 16 лет, проводилось лечение коротким курсом ХГЧ и заместительная терапия тестостероном — без эффекта, в дальнейшем при обследовании в возрасте 30 лет (без андрогенов в течение 6 лет) пациент был хорошо вирилизован, с нормальными размерами яичек. Реверсия гипогонадизма подтверждена нормальными уровнями сывороточного тестостерона и гонадотропинов, а также гистологией яичек [23]. Ранее было показано, что подобная реверсия может наблюдаться у 10% пациентов с синдромом Каллмана и идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом [24]. Авторы исследования предположили, что генетический дефект может быть преодолен на фоне стимулов окружающей среды, например, после воздействия половых стероидов. Метаболический синдром и другие связанные с ожирением осложнения следует лечить так же, как в общей популяции. В эстетических целях может быть выполнено хирургическое удаление добавочных пальцев [25]. Тщательный мониторинг состояния пациента и ранняя диагностика могут значительно улучшить прогноз и качество жизни людей с данным заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкость СББ обуславливает необходимость настоятельности специалистов разного профиля с целью предотвращения развития осложнений и ранней смертности. Стратегии обследования для поиска пациентов с данным заболеванием включают медицинский и семейный анамнез, физикальный осмотр, лабораторные и генетические тесты. При этом диагноз следует рассматривать у пациента с любым из основных вышеобозначенных признаков, наличие которых требует проведения углубленного обследования, помогает установить верный диагноз и своевременно начать лечение. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом возможно реверсивное течение заболевания, что диктует необходимость пересмотра статуса гипофизарно-гонадной оси. Этот факт получил отражение в европейских рекомендациях по лечению и диагностике СББ [12]. Будущие исследования должны быть направлены на уточнение молекулярных механизмов, лежащих в основе ожирения и гормональных нарушений при СББ, оценку генотип-фенотип ассоциаций для повышения точности прогноза развития компонентов синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы развития эффекта «плато» после снижения массы тела и рецидива ожирения у детей и взрослых: адаптивный термогенез, миокиновый профиль, пищевое поведение, метаболические, нутритивные и провоспалительные маркеры», регистрационный номер 1023022400038-1.

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

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу: анализ данных и их интерпретацию, написание 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.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник репродуктивного здоровья».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, et al. Bardet-Biedl syndrome: weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021;16(2):e12703. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12703>
- Forsythe E, Mallya UG, Yang M, et al. Burden of hyperphagia and obesity in Bardet-Biedl syndrome: a multicountry survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):182. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02723-4>
- Melluso A, Seconduolo F, Capolongo G, et al. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:115-132. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S338653>
- Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [Updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
- Van Roy N, Heerwegh S, Husein D, et al. A diagnostic conundrum in Bardet-Biedl syndrome: when genetic diagnosis precedes clinical diagnosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023(4):23-0055. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0055>
- Caba L, Florea L, Braha EE, et al. Monitoring and Management of Bardet-Biedl Syndrome: What the Multi-Disciplinary Team Can Do. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:2153-2167. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S274739>
- Edwar M, Ragab U, Kamel AA. Bardet-Biedl syndrome: The longer we miss, the worse is the outcome. *Caspian J Intern Med.* 2022;13(4):805-809. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.134.805>
- Tomlinson JW. Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:13-24. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15480>
- Elawad OAMA, Dafallah MA, Ahmed MMM, et al. Bardet-Biedl syndrome: a case series. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):169. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03396-6>
- Kumar A, Husain A Sr, Saleem A, et al. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. *Cureus.* 2020;12(11):e11355. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.11355>
- Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437-446
- Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, et al. Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(11):1347-1360. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01634-7>
- Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, et al. Novel biallelic splice-site BBS1 variants in Bardet-Biedle syndrome: a case report of the first Japanese patient. *Doc Ophthalmol.* 2020;141(1):77-88. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09752-5>
- Kurata K, Hosono K, Hikoya A, et al. Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(4):458-466. doi: <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0591-8>
- Nowak-Ciolek M, Ciolek M, Tomaszewska A, et al. Collaborative effort: managing Bardet-Biedl syndrome in pediatric patients. Case series and a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1424819. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1424819>
- Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [Updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
- Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, et al. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev.* 2002;3(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2002.00055.x>
- Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1834-1841
- Shoemaker A. Bardet-Biedl syndrome: A clinical overview focusing on diagnosis, outcomes and best-practice management. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:25-33. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15494>
- Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):859-868
- Boscolo M, Féry F, Cnop M. Beneficial outcomes of sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with Bardet-Biedl syndrome. *J Endocr Soc.* 2017; 1(4): 317-322; Tomlinson JW. Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:13-24. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15480>
- Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, et al. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future. *Front Pediatr.* 2018;6:23. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00023>
- Desai A, Jha O, Iyer V, et al. Reversible hypogonadism in Bardet-Biedl syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(1): doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.023>
- Raivio T, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357(9):863-873
- Kumar S, Mahajan BB, Mittal J. Bardet-Biedl syndrome: a rare case report from North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(2):228. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.93656>

Рукопись получена: 04.06.2025. Одобрена к публикации: 10.06.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; e-mail: rasmus-9@mail.ru

Рафаелян Манушак Гагиковна [Rafaelyan Manushak Gagikovna, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1988-4590>; e-mail: dr.rfln@bk.ru

Аверкина Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Averkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6294-7601>;
e-mail: averkinaanastasia.a@gmail.com

Флитман Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Flitman, clinical psychologist];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2732-3472>; e-mail: Flitman.Ekaterina@endocrincentr.ru

Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>;
eLibrary SPIN-код: 3602-7270; Scopus Author ID: 58853779500; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>;
Researcher ID: AAO-375 0-2020; Scopus Author ID: 57192194141; eLibrary SPIN-код: 6432-3934;
e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru4

Миннихметов Илдар Рамилевич, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>;
SPIN-код: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov.ildar@endocrincentr.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., проф. [Khusainova R. Igorevna, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; SPIN-код: 4091-9326; e-mail: ritakh@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Рафаелян М.Г., Аверкина А.А., Флитман Е.Д., Копытина Д.А., Васюкова О.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Случай поздней диагностики синдрома Барде-Бидля // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12769>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseynova RM, Rafaelyan MG, Averkina AA, Flitman ED, Kopytina DA, Vasyukova OV, Minniakhmetova IR, Khusainova RI. A case of delayed diagnosis of Bardet-Biedl syndrome. *Bulletin of reproductive health* 2025;4(3):40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12769>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА, 46 XY, SRY+



© В.Д. Анкина*, Е.В. Морозова, А.Ф. Веснина, Л.В. Савельева

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, России

Люди, рожденные с нарушениями формирования пола (далее — НФП), представляют особую когорту пациентов, поскольку их наблюдение и лечение требует содружественной работы эндокринологов, гинекологов, хирургов и психологов. Так, проведение гонадэктомии в более позднем возрасте ассоциировано с высоким риском развития герминогенных опухолей, а несвоевременно инициированная заместительная гормональная терапия определяет некорректное развитие вторичных половых признаков и параметров роста. Перед специалистами стоит цель помочь таким пациентам реализовать репродуктивные планы и обеспечить полноценную жизнь в социуме. Правильная тактика ведения определяется во многом уровнем информированности пациента и его родителей. Таким образом, одной из важнейших обязанностей врачей является предоставление им актуальных данных об этих состояниях. Нами представлен клинический случай нарушения формирования пола, с кариотипом 46 XY, положительным геном SRY, который отражает значимость концепций международного консенсуса в ведении пациентов с данным состоянием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение формирования пола; дисгенезия гонад; заместительная гормональная терапия; гонадэктомия.

CLINICAL CASE OF DISORDER OF SEX DEVELOPMENT, 46 XY, SRY+

© Vlada D. Ankina*, Elena V. Morozova, Anna F. Vesnina, Larisa V. Savel'eva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

People, who born with disorders/differences of sex development (hereinafter -DSD) represent a special cohort of patients, because their observation and treatment requires the cooperative work of endocrinologists, gynecologists, surgeons and psychologists. The execution of gonadectomy at a later age is associated with a high risk of development of herminous tumors, and untimely initiated hormone replacement therapy determines incorrect development of secondary sexual characteristics and growth parameters. The goal of specialists is to help such patients realize their reproductive plans and ensure a full life in society. The right management tactics are largely determined by the level of awareness of the patient and his/her parents. Thus, one of the most important duties of doctors is to provide them with up-to-date data on these conditions. We present a clinical case of disorders/differences of sex development with karyotype 46 XY, positive SRY gene, which reflects the importance of concepts of international consensus in patients with this condition.

KEYWORDS: disorders/differences of sex development; gonadal dysgenesis; hormone replacement therapy; gonadectomy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Люди, рожденные с нарушениями формирования пола (далее — НФП), представляют особую когорту пациентов, поскольку их наблюдение и лечение требует содружественной работы эндокринологов, гинекологов, хирургов и психологов. Неотъемлемой частью ведения пациентов с НФП является психологическая поддержка [1], но они вынуждены сталкиваться с дополнительными социальными барьерами из-за интимного характера этого состояния [2]. По результатам анализа более 70 статей, Utari A. и соавт. отметили следующие проблемы: 1) сексуальные расстройства, неудовлетворенность половой жизнью, отсутствие определенности в реализации репродуктивных планов; 2) низкое качество жизни (в большинстве описанных случаев связано с поздним лечением НФП); 3) гендерная дисфория, ведущая к идентификации себя вплоть до небинарного гендера; 4) консервативное отношение

родителей и общества; 5) социально-культурные, религиозные и экономические установки, диктующие выбор мужского пола как более предпочтительного [3].

Перед специалистами: эндокринологами, гинекологами и психологами — стоит непростая задача предоставить пациентам и их родителям полный объем информации, включая варианты лечения, подходящие для их конкретного случая [4].

Для достижения данной задачи в 2005 г. Европейским и Американским обществами детских эндокринологов была организована международная конференция по вопросам интерсексуальных нарушений в Чикаго, на которой был разработан «консенсус» по ведению пациентов с НФП. Длительное время этот «консенсус» являлся актуальным и рекомендательным документом [5].

В настоящее время термин «нарушение формирования пола/нарушение полового развития» (НФП/НПР) используется для описания врожденных состояний,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



при которых существует несоответствие между хромосомным, половым и анатомическим полом [6, 7].

Ранее для описания данной группы состояний применялся термин «гермафродитизм», однако его активное использование вне медицинских кругов привело к нарушению конфиденциальности болезни пациента, неправильным интерпретациям диагноза в окружении пациента, и считается уничижительным многими правовыми организациями [8, 9]. В литературе встречаются термины «различие формирования пола», «нарушение или различие полового развития» и «овотестикулярная неоднозначность» [10].

Встречаемость НФП трудно оценить количественно из-за меняющейся номенклатуры, но считается, что она составляет примерно 1 случай на 4500–5500 живорожденных детей, а случаи овотестис («истинный гермафродитизм») составляет 3–10% всех случаев НФП [11, 12].

Классификация НФП подразумевает условно три большие группы: НФП 46,XY, НФП 46,XX и сексхромосомные нарушения, при которых регистрируются различные варианты аномального кариотипа (к примеру, с. Якоббса) [13]. Важно отметить, что, по мнению Cools M. и соавт., данная классификация «ограничена» и дефинирует вышеизложенные психосоциальные проблемы [4].

Одним из состояний, рассматриваемых в рамках данной классификации, является дисгенезия гонад при кариотипе 46,XY, встречаемая в литературе так же, как синдром Свайера (далее — ДГ), представляя собой часть спектра НФП, лишь меньшая часть всех случаев ДГ связана с патогенными вариантами в ключевых генах, отвечающих за определение пола: SRY, SOX9, MAP3K1 и NR5A1.

Нарушения формирования пола (НФП) включают в себя множество отдельных состояний, начиная от тех, которые связаны с небольшими фенотипическими различиями между больными и здоровыми людьми, и заканчивая теми, при которых возникают вопросы относительно пола, в котором будет воспитываться ребенок, риска развития опухолей половых желез, хирургического вмешательства на половых органах и фертильности [2].

Основная проблема, с которой сталкивается любой из специалистов, — это отсутствие осознанности пациентом и его родителями последствий несвоевременного лечения и нерегулярного наблюдения.

Представленный клинический случай является редким примером нарушения формирования пола, сопряженного с кариотипом 46 XY и положительным геном SRY, и демонстрирует столкновение специалистов с вышеописанной проблемой.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В отделение терапии эндокринопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ поступила пациентка А. 20 лет с диагнозом: «Нарушение формирования пола».

Известно, что пациентка — ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений, родоразрешение — в результате естественных срочных родов, масса тела при рождении — 3600 г, рост — 54 см.

При рождении, по данным объективного осмотра, констатировано неправильное строение наружных гени-

талий: мошонкообразные половые губы, пенисообразный клитор, уретра сформирована ниже пениса. В ходе кариотипирования определен мужской кариотип — 46 XY, SRY положительный. В возрасте 1,5 месяца была выполнена диагностическая лапароскопия, по данным которой по средней линии определялась матка возрастных размеров, справа — придатки матки без особенностей, слева — гонада уходит в паховый канал. По инициативе опекуна (бабушки по материнской линии) ребенок зарегистрирован в женском поле.

При гормональном анализе крови в **возрасте 10 месяцев** отмечен пониженный уровень тестостерона — 3,25 нмоль/л (6,8–10,5), повышенный уровень ЛГ — 7,9 мМЕ/мл (0,02–3,29), ФСГ — 12 мМЕ/мл (0,19–6,7), пролактина — 2111 мМЕ/л (109–557), 17-ОН — 7,4 нмоль/л (0,66–2,81), анализ крови на антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В с целью подтверждения присутствия тестикулярной ткани у ребенка не проводился. По данным УЗИ пахово-мошоночной области в области половых губ визуализировались мелкозернистые образования с довольно четкими контурами, справа — 6,3x3,7 мм, слева — 6,5x4 мм.

Пациентке в **возрасте 1,5 года** выполнена лапароскопическая гонадэктомия, по данным гистологического анализа морфологическая картина соответствовала дисгенезии гонад по типу овотестис: микропрепарат правой гонады представлен фрагментами маточной трубы с утолщенными ворсинками, ткань правого яичника представлена овариальноподобной стромой с немногочисленными гнездами яйцеклеток типичного вида, микропрепарат левой гонады содержит аналогичные структуры, однако к овариальноподобной строке левого яичника прилежит ткань, представленная многочисленными семенными канальцами, состоящими из немногочисленных клеток Сертоли и Лейдига. Таким образом, был обоснован диагноз: «Истинный гермафродитизм при кариотипе 46XY, послеоперационный агонадизм, первичный гипергонадотропный гипогонадизм».

Детские эндокринологи обратили внимание опекуна на необходимость инициации заместительной гормональной терапии при достижении 9 лет, однако опекун пациентки не прислушалась к данной рекомендации.

В **2006 г. (2 года)**, по данным УЗИ органов малого таза, за мочевым пузырем было визуализировано трубчатое образование, матка в виде тяжа, переднезадний размер — 1,5 мм, гонады не определяются. Проведена феминизирующая пластика в объеме резекции клитора, пластики половых губ, повторно акцентировано внимание опекуна о важности заместительной гормональной терапии.

С **8 до 16 лет** пациентка не состояла на диспансерном учете ни у одного смежного специалиста: ни у эндокринолога или гинеколога, терапию не получала.

В **декабре 2020 г. (16 лет)** пациентка и опекун вынужденно обратились за медицинской помощью по поводу двусторонней паховой грыжи. При осмотре наружных половых органов отмечено, что большие половые губы сформированы правильно, малые половые губы атрофичны, в виде складок, в зоне клитора — рубцовые изменения, ткань клитора не определяется, наружное отверстие уретры расположено ниже рубцов, при катетеризации ход свободный, ниже — вход во влагалище,

гимен кольцевидный плотный, слизистая влагалища бледно-розовая, влагалище длиной 8 см, заканчивается слепо, ткани шейки матки не определяются. По УЗИ органов малого таза позади мочевого пузыря визуализирована гипозоногенная структура размерами 23х5х11 мм, однородной структуры, вероятно, гипоплазированная (рудиментарная) матка, яичники не визуализированы. Выполнена диагностическая лапароскопия, по данным которой круглые связки прослеживаются на всем протяжении с обеих сторон, между круглыми связками по центру визуализируется вытянутой формы ткань, напоминающая матку 3х2 см, умеренно мобильная, придатки не определяются.

В 2021 г. (16,5 года) в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено молекулярно-генетическое исследование в объеме секвенирования панели «Нарушения формирования пола, 38 генов», патогенных вариантов не выявлено.

В марте 2022 г. в возрасте 17 лет впервые госпитализирована в детское отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При сборе анамнеза и объективном осмотре обращали внимание на следующие параметры: рост ребенка — 173 см, вес — 56 кг, ИМТ — 19 кг/м², отсутствие значимого роста молочных желез, отсутствие оволосения в подмышечных впадинах, лобковой зоне (стадия по Таннер — 1), маскулинность голоса, отсутствие менархе и как следствие — аменорея. По данным гормонального профиля, подтвержден гипергонадотропный гипогонадизм (ЛГ — 42,3 Ед/л (2,6–12,0), ФСГ — 110,0 Ед/л (1,9–11,7), при уровне эстрадиола 36,2 пмоль/л (97,0–592,0) и тестостерона — 0,5 нмоль/л (0,70–2,70)) с целью исключения герминогенных опухолей исследованы онкомаркеры (АФП, б-ХГЧ, ингибин В) — отрицательные.

По данным калькулятора TW20, костный возраст соответствует 15,2 года, однако при выполнении рентгенографии кистей костный возраст соответствовал 10 годам и 4 месяцам (также отмечено, что при гипопластичных гороховидных косточках заметны мелкие сесамовидные косточки слабой плотности, особенность обусловлена генетическим фактором).

По данным УЗИ матки и придатков, матка — в виде маточного тяжа размерами: длина — 2,8 см, ширина — 1,0 см, передне-задний — 0,5 см, яичники не определяются. На МРТ-снимках тазовых органов: матка визуализируется в виде тяжа размерами 5х10х25 мм, влагалище истончено до 7 мм, толщина стенки влагалища — 2,5 мм (соответствует гипоплазии матки), гонады не определяются.

По результатам обследований пациентка была консультирована и осмотрена врачом-гинекологом: половая формула по Таннеру — V¹ P¹ Aх⁰ Me^{abs}, наружные половые органы развиты правильно, состояние — после феминизирующей пластики наружных гениталий, глубина влагалища по зонду — 7 см, матка не увеличена, оценена как допубертатная, соответствует возрасту 2–7 лет. Учитывая возраст пациентки, открытые зоны роста, подтвержденный гипергонадотропный гипогонадизм, рекомендации гинеколога, была инициирована заместительная гормональная терапия с высоких доз эстрогена («Прогинова»). Пациентка регулярно принимала терапию около года, однако в конце зимы 2023 г. в связи с недоступностью препарата на фармацевтическом рынке терапию прекратила.

В ходе госпитализации **в июле 2023 г. (18 лет)** ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» подтвержден гипергонадотропный гипогонадизм на фоне отсутствия терапии: ЛГ — 41,9 Ед/л (2,6–12,0), и ФСГ — 116 Ед/л (1,9–11,7), при низком уровне эстрадиола — 46,9 пмоль/л (97,0–592,0) и тестостерона — 0,6 нмоль/л (0,70–2,70). Учитывая анамнестические данные о приеме эстрогенов в течение 6–7 месяцев, выполнен контроль в динамике рентгенографии лучезапястных суставов и УЗИ органов малого таза, по результатам которых отмечена положительная динамика. По данным рентгенографии, костный возраст с 10 лет вырос до 13 лет (сесамовидные косточки сохранены, продолжается закрытие синостозов концевых фаланг), по данным УЗИ малого таза и придатков отмечено увеличение размеров матки: длина — 3,9 см, ширина — 2,3 см, переднезадний — 0,8 см, что соответствует 9 годам. Гинекологом рекомендовано продолжить использование ЗГТ — эстрадиола валериат («Прогинова»), однако ввиду невозможности его приобретения рекомендовано использование препарата Эстрадиол гемигидрат + Дигидростерон 2/10 (Фемостон 2/10).

При поступлении **в апреле 2025 г. (20 лет)** пациентка отмечает, что за 1,5 года на фоне регулярного беспрерывного приема Эстрадиол гемигидрат + Дигидростерон 2/10 произошло увеличение объема молочных желез, феминизация голоса, отметила усиление роста волос в подмышечной и лобковой областях и появление менструалоподобной реакции. По данным гормонального анализа крови на фоне терапии: тестостерон — 0,83 нмоль/л (0,70–2,70), эстрадиол — 328,2 пмоль/л (97,0–592,0), ЛГ — 55,5 Ед/л (2,6–12,0), ФСГ — 96,2 Ед/л (1,9–11,7). По данным рентгенографии кистей и лучезапястных суставов, отмечено увеличение костного возраста до 14,5 л (синостоз фаланг, неполный синостоз пястных костей). Вышеперечисленные результаты обследования и данные объективного осмотра указывают на эффективность постоянной ЗГТ. Пациентке было рекомендовано продолжить заместительную гормональную терапию в прежнем объеме, подчеркнута необходимость регулярного приема препарата. Пациентка выписана с диагнозом по МКБ-10 «Q97.3 Женщина с 46,XY-кариотипом».

Важно отметить, что с самого детства наибольшую роль в воспитании пациентки играла бабушка по материнской линии (мать до определенного возраста не участвовала в воспитании девочки), и до августа 2024 г. информация о ее особенности полового развития тщательно скрывалась, доступ к данным медицинской документации ей ранее не предоставлялся. Пациентка отмечает, что в ходе предыдущих госпитализаций (в пубертатный период девочки), в ходе наблюдения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» она не придавала значения необходимости медицинского надзора, не обращала внимание на возможные отличия в своем половом развитии, не осознавала свою гендерную идентичность. С целью осознания своей половой принадлежности и формирования доверительных отношений с семьей, пациентка самостоятельно изучала материал по теме «нарушения формирования пола», «интерсекс-люди». На момент госпитализации в апреле 2025 г. относилась к женскому гендеру и ощущала свою феминность, отмечена сохранность критики, пациентке рекомендована психосоциальная поддержка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует цельсообразность и убедительность некоторых постулатов Чикагского консенсуса: 1) приоритетность оказания хирургической помощи у пациентов с НФП в младенчестве или в период раннего детства; 2) важность инициации заместительной гормональной терапии до начала пубертатного периода; 3) значимость психологической поддержки для более благоприятной социальной адаптации и самоидентификации.

Подходы к хирургической реконструкции гениталий и лечению внутренних половых органов, в частности вопрос о сроках проведения процедур и показаниям к ним, являются дискуссионными по сей день. По тезисам Консенсусного заявления и по мнению Европейского и Американского обществ детских урологов, ранние операции (гонадектомии, феминизирующие операции) имеют вполне конкретные медицинские показания (в особенности профилактика развития герминогенных опухолей) и рекомендованы к проведению до достижения ребенком двухлетнего возраста. Однако крупные политические институты, такие как Европейский парламент, комиссариат по правам человека и специальный докладчик ООН по вопросу о пытках и других жестоких, бесчеловечных или унижающих достоинство видах обращения и наказания, твердо отстаивают позицию, что данные операции являются «скорее косметическими, чем жизненно необходимыми для здоровья» и, следовательно, считаются «ненужными с медицинской точки зрения». Правозащитные организации утверждают, что хирурги лишают пациентов права участвовать в принятии необратимых решений, связанных с анатомией и полом и таким образом нарушают основные права человека, поэтому оперативные вмешательства следует отложить до достижения возраста, когда можно дать информированное согласие [1, 10, 14].

С целью объективации аргументов хирургического сообщества в отношении вышеописанного дискуссия Bennecke E. и соавт. провели крупномасштабное исследование для определения предпочтений непосредственно самих пациентов в выборе объема и сроков оперативных вмешательств: в выборку вошли 459 человек (в возрасте ≥ 16 лет) с диагнозом НФП, в том числе с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Основным резюме данного анализа стало, что 60% людей с НФП и кариотипом XY считают подходящим периодом для хирургического вмешательства на половых органах младенчество или детство, тогда как 33%, соответственно, предпочли подростковый или взрослый возраст или любое другое время [9]. Результаты вышепредставленного исследования сопоставляются и с более ранними аналогичными наблюдениями: при анкетировании меньшей выборки пациенток с синдромом Каллмана 90% заявили, что генитопластика должна проводиться в течение первого года жизни [14].

Основной аргумент медицинского общества в пользу ранней генитопластики заключается в том, что анатомия половых органов ребенка должна соответствовать полу, в котором он воспитывается, а также, что результаты ранних вмешательств лучше с физической и психологической точки зрения, чем при отсроченных. Для большин-

ства политических и социальных институтов он является неубедительным. В результате перед врачами стоит задача по разработке новых алгоритмов лечения для устранения долгосрочных последствий отсроченного хирургического вмешательства [10].

Одним из таких последствий является риск развития злокачественной опухоли гонад. У людей с кариотипом 46,XY этот риск наиболее высок из-за наличия нефункционального компонента яичка в овотестисе, что требует удаления нефункциональных гонад [9].

Так, клинический случай, описанный Bbs K. и соавт., демонстрирует необходимость более ранней диагностики в случае истинного гермафродитизма: позднее констатирование НФП из-за нормального мужского фенотипического развития у 15-летнего подростка с кариотипом 46,XY потребовало длительного наблюдения для оценки гормонального статуса и половой функции в условиях высокого риска развития рака яичников.

Пример данного пациента уделяет внимание долгосрочному многопрофильному лечению с участием психологов, эндокринологов, гинекологов, педиатров и даже пластических хирургов.

Естественным последствием гонадектомии у людей с НФП является инициация заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для стимуляции полового созревания и/или поддержания вторичных половых признаков, оптимизации здоровья костей и улучшения физического и социального самочувствия. Соответственно, у людей, воспитанных как женщины, обычно используются эстрогены (в сочетании с прогестинами, если есть матка), а у людей, воспитанных как мужчины, — андрогены [15].

В случае нашей пациентки с 46,XY и полной дисгенезией гонад резонно утверждать, что послеоперационный агонадизм, первичный гипергонадотропный гипогонадизм и как следствие задержка полового созревания являлись основными показателями для начала ЗГТ еще в допубертатном периоде. Хотя сторонники «моратория» людей с НФП активно пропагандируют, что вопрос о времени начала индукции полового развития является индивидуальным, поскольку в случае НФП требуется длительный прием эстрогенов, ассоциированный с такими осложнениями, как гиперпролактинемия, низкое либидо, риск рака шейки матки [16].

Однако известно, что несвоевременно инициированная ЗГТ существенно влияет на развитие вторичных половых признаков, костный возраст и ощущение ребенка себя как «полноценная/ый женщина/мужчина». Taylor S. на примере пациенток с ранней менопаузой демонстрирует, что ранее начало ЗГТ способствует лучшим показателям минеральной плотности кости, ускоряя процесс нарастания костной массы, таким образом, закрытие синостозов у пациентов с НФП происходит намного быстрее, активный рост прекращается соответственно окончанию пубертатного периода [17]. Заместительная гормональная терапия эстрогенами у девочек с НФП и маткой позволяет имитировать начало полового созревания, формируются вторичные половые признаки и стимуляции начала менструальноподобных выделений. В случае описанной пациентки для завершения «пубертатного периода» и достижения половой зрелости необходимо как минимум еще 5 лет регулярной терапии эстрогенами.

Для пациентов с синдромом Свайера лечение в принципе основано на профилактическом удалении дисгенетических гонад и длительной заместительной гормональной терапии, и оба метода лечения направлены на предотвращение формирования и роста опухолей в дисгенетических гонадах (гонадобластомы или герминомы) [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеописанный клинический случай демонстрирует важность информированности пациентов и их родителей и соблюдения рекомендаций врачей: несвоевременная инициация ЗГТ препятствует достижению детьми с данным состоянием половой и моральной зрелости, что в свою очередь определяет важность оказания родителями психологической помощи и поддержки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования. Обследование и лечение пациента осуществлялось за счет средств ОМС.

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

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

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bennecke E, Strandqvist A, De Vries A, Kreukels BPC, Dsd-LIFE Group. Psychological support for individuals with differences of sex development (DSD). *J Psychosom Res.* 2024;179:111636. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111636>.
2. Sandberg DE, Gardner M. Differences/Disorders of Sex Development: Medical Conditions at the Intersection of Sex and Gender. *Annu Rev Clin Psychol.* 2022;18:201-231. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-081219-101412>.
3. Utari A, Silberkasten M, Musa S, Hassan S, Sharma R, Bramer W, van der Zwan YG, Drop SL. Global perspective of psychosocial care of patients with differences of sex development from low-income countries. *J Reprod Infant Psychol.* 2025;43(2):366-384. doi: <https://doi.org/10.1080/02646838.2024.2439926>.
4. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, et al; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):415-429. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>.
5. Ширяев Н.Д., Каганцов И.М., Сизонов В.В. Нарушения половой дифференцировки: состояние проблемы через 15 лет после Чикагского консенсуса. // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 70–80. [Shiryayev ND, Kagantsov IM, Sizonov VV. Disorders of sex differentiation: state of the problem 15 years after the Chicago consensus. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(3):70–80. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12514>.
6. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006;118(2):488–500. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>.
7. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.03.004>.
8. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма. // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2008. — Т.3. — №4. — С. 48-51. [Kalinchenko NYu, Tyul'pakov AN. Novaya klassifikatsiya zabolovaniy, svyazannykh s narusheniem formirovaniya pola. Obsuzhdenie mezhdunarodnogo konsensusa po peresmotru terminologii i klassifikatsii germafroditizma. *Bulletin of Reproductive Health.* 2008; 3(4):48-51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh20083-448-51>.
9. Bbs K, Ad A, Djiwa T, et al. Ovotesticular disorder of sex development in a 46 XY adolescent: a rare case report with review of the literature. *BMC Women's Health.* 2023;23(1):549. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02698-1>.
10. Erica M. Weidler, Gwen Grimsby, Erin M. Garvey, Noor Zwayne, Reeti Chawla, et al. Evolving indications for surgical intervention in patients with differences/disorders of sex development: Implications of deferred reconstruction. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2020;29(3):150929. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150929>.
11. Talreja SM, Banerjee I, Yadav SS, Tomar V. A rare case of lateral ovotesticular disorder with Klinefelter syndrome mosaicism 46, XX/47, XXY: an unusual presentation. *Urol Ann.* 2015; 7:520–3. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-7796.164855>.
12. Шайдуллина М.Р., Акрамов Н.Р., Валеева Ф.В., Алиметова З.Р., Колбасина Е.В. Клинический случай нарушения формирования пола при кариотипе 47 XYY // *Медицинский вестник Юга России – 2023 – Т.14 – №1 – С. 38-42* [Shaydullina M.R., Akramov N.R., Valeeva F.V., Alimetova Z.R., Kolbasina E.V. Clinical case of disorder of sex development with karyotype 47XYY. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023; 14(1): 38-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-38-42>.
13. Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(4):570-574. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000784>.
14. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004>.
15. Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev.* 2014;27:149-59. doi: <https://doi.org/10.1159/000363640>.
16. Макарова Е.В., Соловьева Н.В., Кременицкая С.А. Проблема применения гормональной терапии, направленной на коррекцию пола, трансгендерными лицами по собственной инициативе // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 40-47. [Makarova EV, Solovieva NV, Kremenitskaya SA. The problem of the use of hormonal therapy aimed for sex correction by transgender persons on their own initiative. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):40-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12806>.
17. Taylor S, Davis SR. Is it time to revisit the recommendations for initiation of menopausal hormone therapy? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(1):69-74. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00270-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00270-5).
18. Rudnicka E, Jaroń A, Kruszewska J, Smolarczyk R, Jazdzewski K, Derlatka P, Kucharska AM. A Risk of Gonadoblastoma in Familial Swyer Syndrome-A Case Report and Literature Review. *J Clin Med.* 2024;13(3):785. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13030785>.
19. Bumbulienė Ž, Varytė G, Geimanaitė L. Dysgerminoma in a Prepubertal Girl with Complete 46XY Gonadal Dysgenesis: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(5):599-601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.04.007>.

Рукопись получена: 07.08.2025. Одобрена к публикации: 26.08.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Анкина Влада Денисовна [Vlada D. Ankina]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8733-3710>; e-mail: vlada.ankina@mai.ru
Морозова Елена Валерьевна [Elena V. Morozova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1348-161X>; eLibrary SPIN: 1814-8066; e-mail: elenafedoseeva08@gmail.com
Веснина Анна Федоровна, к.м.н. [Anna F. Vesnina, PhD]; eLibrary SPIN: 4108-9201; e-mail: annvesnina@yandex.ru.
Савельева Лариса Викторовна, к.м.н. [Larisa V. Savelyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2808-4846>; eLibrary SPIN: 1452-8793; e-mail: slv63@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ

Анкина В.Д., Морозова Е.В., Веснина А.Ф., Савельева Л.В. Клинический случай нарушения формирования пола, 46 XY, SRY+. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №3. — С. 47-52. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12772>

TO CITE THIS ARTICLE

Ankina VD, Morozova EV, Vesnina AF, Savel'eva L.V. Clinical case of disorder of sex development, 46 XY, SRY+. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(3):47-52. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12772>

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД НА СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ: СИНЕРГИЯ ПОДХОДОВ



© Е.Н. Андреева^{1,2*}, Г.А. Мельниченко¹, М.И. Ярмолинская^{3,4}, М.Б. Хамошина⁵, Л.В. Сутурина⁶, Ф.Ф. Бурумкулова⁷, О.Р. Григорян¹, О.Ю. Сухарева¹, А.В. Тиселько³, С.Ю. Воротникова¹, Н.Ю. Арбатская⁸, И.И. Дедов¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва, Россия

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

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

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

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁶ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Москва, Россия

⁷ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», Москва, Россия

⁸ПМ Клиник, Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, которое является частой причиной бесплодия, овуляторной дисфункции и нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, а также фактором риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В зависимости от клинических проявлений, возраста и репродуктивных планов пациентки, цели и стратегии лечения СПЯ могут отличаться. В настоящее время накоплено достаточно данных о благоприятном влиянии терапии метформинем на овуляторную функцию, регулярность менструального цикла, фертильность и исходы беременности у пациенток с СПЯ, связанным с его действием на инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и гиперандрогению. У пациентов с СПЯ и НУО назначение метформина способствует не только улучшению гликемических показателей, но и оказывает ряд плеiotропных эффектов, которые способствуют снижению риска прогрессирования углеводных нарушений, а также развития ССЗ. При СПЯ дисфункция яичников способствует каскаду метаболических и сосудистых изменений даже в отсутствие сахарного диабета 2 типа (СД2), в связи с чем показания для назначения метформина в этой группе пациенток могут выходить за рамки лечения НУО.

В настоящей статье представлена резолюция совета экспертов по особенностям ведения взрослых пациенток с СПЯ с учетом современных знаний о репродуктивных, метаболических и сердечно-сосудистых рисках, а также обсуждены основные данные по использованию метформина у женщин с СПЯ в различных клинических ситуациях и юридические аспекты его назначения в современной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин; синдром поликистозных яичников; нарушение менструального цикла; бесплодие; сахарный диабет 2 типа; преддиабет; сердечно-сосудистые заболевания; метаболический синдром.

A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: SYNERGY OF METHODS

© Elena N. Andreeva^{1,2*}, Galina A. Mel'nichenko¹, Maria I. Yarmolinskaya^{2,3}, Marina B. Khamoshina⁴, Larisa V. Suturina⁵, Fatima F. Burumkulova⁶, Olga R. Grigoryan¹, Olga Yu. Sukhareva¹, Alena V. Tiselko², Svetlana Yu. Vorotnikova¹, Natalya Yu. Arbatskaya⁷, Ivan I. Dedov¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott, Moscow, Russia

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

⁵RUDN University, Moscow, Russia

⁶Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

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

⁸PM Clinic, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. PCOS is a leading cause of infertility, ovulatory dysfunction, menstrual irregularities and a well-known risk factor for prediabetes, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD). Depending on the clinical manifestations, patient's age and reproductive life plans the goals and strategies of PCOS treatment may differ. There is currently clinical evidence of the positive effects of metformin on ovulatory function, menstrual cycle regularity, fertility and pregnancy outcomes in patients with PCOS. These results related to metformin's effects on insulin resistance, hyperinsulinemia and hyperandrogenism. In patients with PCOS and prediabetes or T2DM metformin improves glycemic control and also exerts a number of pleiotropic effects that reduce the risk of carbohydrate metabolism disorder progression and the development of CVD. In PCOS, ovarian dysfunction contributes to a cascade of metabolic and vascular changes even in the absence of T2DM. Therefore, the indications for metformin in patients with PCOS may extend beyond the glycemic control.

This article is a summary of the expert council on the issues of managing adult patients with PCOS, taking into account current knowledge of reproductive, metabolic, and cardiovascular risks. It also contains the key data on the use of metformin in women with PCOS in various clinical situations and the legal aspects of metformin use in modern clinical practice.

KEYWORDS: *metformin; polycystic ovary syndrome; menstruation disturbances; infertility; type 2 diabetes mellitus; prediabetes; cardiovascular disease; metabolic syndrome.*

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) встречается у 8–13% женщин репродуктивного возраста и относится к числу наиболее распространенных эндокринопатий. А среди пациенток высокого риска распространенность СПЯ может достигать 21% [1–3]. Это полигенное мультифакторное заболевание, в развитии которого участвуют генетическая предрасположенность, межгенные взаимодействия, эпигенетические изменения и некоторые факторы окружающей среды [2]. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, а следовательно, и нюансы диагностики и стратегии лечения различаются [1]. СПЯ является одной из ведущих причин бесплодия, овуляторной дисфункции и нарушений менструального цикла, а также фактором риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) и липидного обмена, сердечно-сосудистой патологии, андрогенной дерматопатии и гиперпластических процессов эндометрия [1, 3–7]. Кроме того, пациентки с СПЯ имеют ряд психологических особенностей. По данным исследований, распространенность депрессии и тревожного расстройства при СПЯ может достигать 42% и 37% соответственно. Влияние на психоэмоциональное состояние женщин с СПЯ может оказывать наличие андрогенной дерматопатии, репродуктивных и метаболических нарушений, которые снижают самооценку и качество жизни пациенток [8].

Несмотря на выход в 2025 г. обновленных клинических рекомендаций (КР), в настоящее время остаются нерешенными вопросы оптимальной маршрутизации пациенток с СПЯ и их ведения на разных этапах жизни, а также повышения осведомленности пациенток о рисках, связанных с их диагнозом. Кроме того, лечение пациенток с СПЯ по-прежнему имеет нормативно-правовые особенности, так как большинство препаратов (включая метформин), которые доказали свою эффективность и безопасность при длительном применении, пока не имеют соответствующего показания в инструкции и применяются off-label. В связи с чем в настоящей статье представлена резолюция совета экспертов по особенностям ведения и обучения взрослых пациенток с СПЯ с учетом современных знаний о репродуктивных, метаболических и сердечно-сосудистых рисках, а также обсуждены основные данные по использованию метформина у женщин с СПЯ в различных клинических

ситуациях. В обзоре также будут освещены юридические аспекты назначения метформина в современной клинической практике.

СПЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Согласно современным КР, при постановке диагноза СПЯ необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут протекать под маской СПЯ, а также стратификации фенотипа заболевания [9]. Всего выделяют 4 фенотипа СПЯ: «классический» (фенотип А), включающий полную триаду диагностических признаков (гиперандрогению (ГА), хроническую ановуляцию и ультразвуковые (УЗ) признаки поликистозной морфологии яичников), и неполные фенотипы — «ановуляторный» (В), «овуляторный» (С) и «неандрогенный» (D). Фенотип заболевания в ряде случаев может повлиять на течение заболевания и выбор тактики лечения [9, 10]. Было показано, что фенотип А характеризуется наиболее высоким кардиометаболическим риском по сравнению с другими видами СПЯ. Среди пациенток с «классическим» фенотипом также чаще встречается резистентность к терапии кломифеном. В то же время фенотип D отличается более мягким течением с меньшим риском развития метаболических и эндокринных нарушений, менее выраженной инсулинорезистентностью (ИР) и отсутствием ГА при определении уровня андрогенов стандартными методами. По выраженности ИР и гиперандрогении риску развития метаболических и сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов фенотипы В и С занимают промежуточное место [10, 11]. Стоит отдельно отметить, что при фенотипе С наблюдается наиболее высокий риск невынашивания беременности, что может быть связано с относительно высокой частотой наступления спонтанной беременности, но недостаточной прегравидарной подготовкой в этой группе пациенток [12].

Комментарии экспертов

Несмотря на широкую распространенность в популяции и наличие четких диагностических критериев до 70% случаев СПЯ остаются недиагностированными,

и женщины с этим заболеванием в ряде случаев не получают соответствующего лечения, а также информации о своем состоянии [13]. Это может быть связано в том числе с вариабельностью клинических проявлений СПЯ и их возможным изменением с течением времени [14, 15]. Например, ввиду отсутствия характерных УЗ-критериев часто не устанавливается верный диагноз при фенотипе В.

Многие женщины с СПЯ испытывают неудовлетворенность поздней диагностикой заболевания и лечением, а также недостаточной информированностью о своем состоянии [15]. В связи с чем важно обеспечивать полный доступ пациенток с СПЯ к знаниям по заболеванию, особенностям его течения и ассоциированным рискам в доступной для них форме [3]. В том числе, необходимо сообщать женщинам о том, что СПЯ является хроническим заболеванием, которое требует длительного динамического наблюдения. А также о том, что даже после лечения и наступления беременности возможен рецидив клинических проявлений, выраженность которых во многом связана с активной модификацией образа жизни [3, 16].

Знание особенностей диагностики и различных фенотипов СПЯ важно не только с точки зрения корректной и своевременной постановки диагноза. В ряде случаев определение фенотипа СПЯ может повлиять на выбор тактики лечения. Так, пациентки с гиперандрогенетическими фенотипами (А, В, С) могут получить дополнительные преимущества от добавления в схему терапии метформина. Один из основных механизмов благоприятного действия метформина на овуляторную функцию и фертильность у женщин с СПЯ опосредован в том числе его антиандрогенным эффектом, связанным со снижением ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, потенциально прямым влиянием на стероидогенез в яичниках [27, 28]. Добавление метформина к лечению пациенток с СПЯ также целесообразно с целью улучшения метаболических исходов, особенно в группах повышенного риска, и на этапе прегравидарной подготовки с целью улучшения репродуктивных исходов, о чем подробнее будет сказано ниже.

Лечение нарушений менструального цикла и овуляторной дисфункции. Опыт применения метформина

У 85–90% женщин с СПЯ наблюдаются олиго-/ановуляция и нерегулярные менструации. А выраженность нарушений менструального цикла коррелирует с тяжестью ИР, ГА и изменений в соотношении уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ) [27, 19]. Лечение СПЯ зависит от репродуктивных планов пациентки. Его целями у женщин с СПЯ, не заинтересованных в беременности, являются:

- нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений для улучшения состояния здоровья и качества жизни,
- устранение проявлений андрогенозависимой дерматопатии,
- регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия [3, 12].

В этих случаях наряду с активной модификацией образа жизни в качестве первой линии терапии рекомендуется назначение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК). А при наличии противопоказаний

к КГК, их непереносимости или нежелании пациентки принимать контрацептивы альтернативой является назначение прогестагенов в циклическом режиме для регуляции цикла и профилактики гиперплазии и рака эндометрия [3, 12]. В качестве терапии второй линии рассматривается метформин [3, 12], который при СПЯ оказывает как системное, так и местное действие на функцию яичников и состояние эндометрия [20]. Благоприятное влияние метформина на частоту менструаций подтверждено рядом исследований (табл. 1) [21–34]. Было показано, что метформин значительно улучшает овуляторную функцию и регулярность менструального цикла у женщин с СПЯ по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [16].

Комментарии экспертов

В связи с тем, что нарушения овуляторной функции и регулярности менструального цикла у женщин с СПЯ тесно связаны с выраженностью ИР и компенсаторной гиперинсулинемией, был проведен ряд исследований по оценке эффективности инсулиносенситайзеров при СПЯ [27, 19, 35]. Наиболее изученным среди них является метформин. По данным Кокрановского обзора 2017 г., метформин достоверно увеличивал частоту менструаций (отношение шансов (ОШ) 1,72, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,14; 2,61]) и овуляции (ОШ=2,55, 95% ДИ [1,81; 3,59]). Улучшение регулярности менструального цикла на фоне приема метформина отмечалось в том числе у женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [35]. Дополнительные преимущества для женщин с СПЯ, не заинтересованных в беременности, включают уменьшение ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, улучшение показателей метаболического здоровья, а также стабилизирующий или умеренный снижающий эффект на массу тела (в среднем на 3,13 кг) и ИМТ (на 0,82–0,91 кг/м²) [16, 36, 37], но при условии соблюдения принципов правильного питания [27, 38].

На основании имеющейся доказательной базы в отношении влияния метформина на менструальную функцию у пациенток с СПЯ [21–35] его применение рекомендовано в качестве второй линии терапии у пациенток с СПЯ и нерегулярными менструациями в случае наличия противопоказаний или непереносимости КГК, в том числе при нормальном ИМТ [12]. Однако при консультировании женщины с СПЯ и избыточной массой тела или ожирением необходимо акцентировать внимание, что терапия метформином не исключает мероприятия по модификации образа жизни, так как снижение веса и поддержание нормальной массы тела важно для обеспечения регулярности менструального цикла [3, 16, 24, 32, 39]. Кроме того, стоит обязательно информировать пациенток, не планирующих беременность, о том, что лечение метформином может улучшать овуляторную функцию и фертильность, и обсудить на приеме варианты надежной контрацепции [16].

Дополнительный антиандрогенный эффект метформина позволяет влиять сразу на два ключевых звена, участвующих в метаболических и репродуктивных нарушениях при СПЯ, — ИР и ГА [21]. В ряде исследований было отмечено снижение уровня тестостерона, индекса свободных андрогенов и увеличение уровня глобулина,

Таблица 1. Влияние метформина на частоту менструаций при СПЯ

Исследование	Тип исследования. Дизайн	Суточная доза метформина (МЕТ), длительность лечения	Результаты
Kriplani, 2004 [21]	Когортное исследование; МЕТ	1500 мг; 6 месяцев	Регулярный менструальный цикл в 62,29% случаев, некоторое улучшение — 22,95%, нет ответа — 14,3%
Tan, 2007 [22]	Когортное исследование; МЕТ	Худые — 1000 мг, с избыточным весом — 1700 мг, с ожирением — 2000 мг; 6 месяцев	Увеличение частоты нормальных менструальных циклов с 2,3 до 59,5% у худых, с 7,1 до 46,2% — при избыточном весе с 3,9 до 50% — у лиц с ожирением
Carmina, 2004 [23]	Когортное исследование; МЕТ в сравнении с плацебо	1500 мг; 3 месяца	Овуляторных циклов 67% по сравнению с 25% в группе плацебо
Elkind-Hirsch, 2008 [24]	РКИ; эксенатид (EXE) в сравнении с МЕТ в сравнении с EXE+МЕТ	2000 мг; 16 недель	Достоверное увеличение частоты менструальный циклов, более выраженная в группе МЕТ+EXE. Частота овуляции 86% в группе МЕТ+EXE, 50% в группе EXE и 29% в группе МЕТ
Elkind-Hirsch, 2017 [25]	РКИ; МЕТ в сравнении с саксаглиптином (SAXA) в сравнении с МЕТ+SAXA	2000 мг; 16 недель	Уменьшение менструального интервала с 121±68 до 81±44 в группе МЕТ, с 121±52 до 58±29 в группе SAXA, с 98±48 до 36±11 в группе МЕТ+SAXA
Fulghesu, 2012 [36]	РКИ; МЕТ	1000 мг в сравнении с 1500–1700 мг; 6 месяцев	В целом 45% пациентов ответили на лечение, разницы между дозами не было. Ответившими на лечение считали пациенток, у которых наблюдалось увеличение > 2 менструальных циклов/год
Gambineri, 2006 [27]	РКИ; плацебо в сравнении с МЕТ в сравнении с флутамидом (FLUT) в сравнении с МЕТ+FLUT	850 мг 2 раза/день; 12 месяцев	Частота менструальных циклов/6 месяцев 3,2±1,2 в группе плацебо, 4,6±1,8 в группе МЕТ, 5,0±1,4 в группе FLUT, 5,8±0,7 в группе МЕТ+FLUT, соответственно
Bugti, 2019 [28]	Когортное исследование; МЕТ	500 мг 2 раза/день; 6 месяцев	Улучшение регулярности менструального цикла в 68% случаев.
Essah, 2006 [29]	Когортное исследование; МЕТ 3–6 месяцев в сравнении с >6 месяцев	2000 мг; 3–6 месяцев, более 6 месяцев	Общая частота ответа 69%. Ответ на лечение в 55% случаев через 3–6 месяцев терапии в сравнении с 77% при терапии >6 месяцев. У ответивших пациенток — нормализация менструального цикла в 88%. Циклов/месяц 0,60 в сравнении с 0,76, при длительности приема 3–6 месяцев и >6 месяцев, соответственно
Garzia, 2022 [30]	Когортное исследование; МЕТ	1500 мг; 6–12 месяцев	Менструаций/6 мес 2,0±1,7 исходно; 3,5±2,2 на фоне 6 месяцев терапии; 3,6±2,2 на фоне 12 месяцев терапии
Jensterle, 2020 [31]	Ретроспективное когортное исследование; МЕТ	до 2000 мг; до 7 лет	Менструаций/год исходно 7,6±3,8, через 1 год терапии — 10,8±2,7, через 2 года — 10,6±3, через 3 года — 11,3±1,7, через 4 года — 10,6±2,6, через 5 лет — 11±2,4, через 6 лет — 11±2,9, через 7 лет — 11,6±0,6
Yang, 2018 [32]	Когортное исследование; МЕТ (нормальный вес в сравнении с избыточным весом)	1500 мг; 24 месяца	Регулярный менструальный цикл через 3, 6, 12 и 24 месяца МЕТ по сравнению с исходным уровнем у пациенток с нормальным ИМТ — отношение шансов (ОШ) 3,87 [2,10; 7,14], 3,87 [2,10; 7,14], 3,87 [2,10; 7,14], 5,55 [2,55; 12,08]; у пациенток с избыточным весом — ОШ 1,63 [0,77; 3,45], 2,04 [1,05; 3,98], 3,23 [1,56; 6,66], 2,23 [0,76; 6,56] соответственно
Morgante, 2020 [33]	Проспективное когортное исследование; МЕТ (только пациенты, не отвечающие на терапию)	1500 мг, 6 месяцев; 2500 мг, дополнительные 6 месяцев	Менструаций/6 месяцев у ответивших — 7,02±0,37 в сравнении 5,50±0,28 у не ответивших. У пациенток, не ответивших на терапию через 6 дополнительных месяцев МЕТ 2500 мг — 6,97±0,31
Карпова Е.А., 2002 [34]	Сравнительное исследование; МЕТ	500–1500 мг; 6 месяцев	В группе МЕТ регулярный менструальный цикл у 80%, у 20% — опсоменорея по сравнению с 93% пациенток с опсоменореей и 7% с аменореей в группе контроля. Овуляторный менструальный цикл был у 23% в группе МЕТ по сравнению с 0% в группе контроля

связывающего половые гормоны, на фоне приема метформина [22, 24–27, 30, 32, 40]. Однако этот эффект был более выраженным при комбинированном лечении КГК с метформином, что необходимо учитывать при персонализированном подходе к выбору терапии с учетом клинических симптомов и биохимических показателей пациентки с СПЯ [40]. При лечении андрогенной дерматопатии также применяется местное лечение, в ряде случаев — антиандрогены [3, 12].

МЕСТО МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СПЯ

Помимо нарушений менструального цикла основной причиной обращения женщин с СПЯ к акушеру-гинекологу является жалоба на невозможность зачать ребенка — распространенность ановуляторного бесплодия среди пациенток с этим заболеванием достигает 70–80% [41].

В этой группе пациенток основными целями лечения, помимо перечисленных ранее, является восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, а также предупреждения поздних осложнений СПЯ [3, 12]. Необходимо помнить о важности комплексного подхода и длительного наблюдения женщин с СПЯ с целью снижения долгосрочных кардиометаболических рисков. Это связано с тем, что раннее и позднее менархе, СПЯ, бесплодие, осложнения во время беременности (гестационный сахарный диабет (ГСД), эклампсия, преждевременные роды) и отсутствие грудного вскармливания связаны с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [42]. Было также показано, что бесплодие любой этиологии ассоциировано с развитием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [43]. А наступление менопаузы, сроки и механизмы ее развития, выраженность вазомоторных симптомов и их лечение дополнительно повышают сердечно-сосудистые риски. Эти взаимосвязи между репродуктивным анамнезом и ССЗ в более позднем возрасте необходимо учитывать при ведении пациенток с СПЯ на протяжении всей их жизни [42].

В лечении пациенток, заинтересованных в беременности, в качестве терапии первой линии используют кломифен цитрат, а в качестве альтернативы — летрозол или метформин. Последний применяется в режиме монотерапии или в составе комбинированной терапии с кломифеном [3, 12]. Согласно результатам ряда исследований, сравнивающих терапию метформином с плацебо/отсутствием лечения отдельно или в сочетании с кломифеном или летрозолом, прием метформина доказал свою эффективность в повышении частоты овуляции, наступления беременности и частоты рождения живых младенцев у женщин с СПЯ (табл. 2) [35, 44–51].

Комментарии экспертов

Согласно полученным данным, метформин улучшает овуляторную функцию при СПЯ и увеличивает показатели наступления беременности и частоты живорождения, в связи с чем он является одной из терапевтических опций в лечении бесплодия у пациенток с СПЯ. В большинстве клинических исследований эффективные дозы

метформина составляли 1500–2000 мг/сут, а результаты лечения были лучше при комбинированном лечении кломифеном с метформином [24, 35, 44–51].

Стоит отметить, что положительные эффекты метформина выражены в гораздо меньшей степени у пациенток с ожирением [46]. В связи с чем краеугольным камнем остается модификация образа жизни и снижение массы тела на этапе прегравидарной подготовки. С этой целью пациенткам с СПЯ и ИМТ > 30 кг/м² (при наличии дополнительных факторов риска — с ИМТ > 27 кг/м²) могут быть дополнительно рекомендованы препараты для лечения ожирения [3, 12].

При прегравидарной подготовке метформин целесообразно назначать по меньшей мере за 6 месяцев до предполагаемого зачатия, так как по мере длительности приема его влияние на овуляторную функцию и фертильность может нарастать [31, 52]. Необходимо учитывать, что ранние эмбриональные клетки после имплантации еще устойчивы к действию метформина из-за незначительной экспрессии транспортеров метформина и низкого содержания митохондрий. Но по мере увеличения сроков беременности восприимчивость к метформину повышается, поэтому при подтверждении беременности метформин в первом триместре беременности должен быть отменен [53]. Такой подход является безопасным, так как не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития, выкидышей или преждевременных родов у пациенток с СПЯ, забеременевших на фоне приема метформина [18, 53].

СПЯ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ОСОБЕННОСТИ, МЕСТО МЕТФОРМИНА В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

В случаях неэффективности стимуляции овуляции у пациенток с СПЯ используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Согласно данным исследований, женщины с СПЯ более склонны к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и чаще имеют осложнения беременности (выкидышей, ГСД, преэклампсии и преждевременных родов), что необходимо учитывать при выборе протоколов стимуляции, прегравидарной подготовке и дородовом ведении женщин с СПЯ [54]. Было показано, что в качестве вспомогательного средства для улучшения исходов ВРТ может применяться метформин. По данным 3 метаанализов, метформин снижает риск СГЯ у пациенток с СПЯ на 50–64% [18, 55]. По данным клинических исследований и метаанализов, метформин также достоверно повышал частоту наступления беременности, но только в отдельных РКИ было отмечено повышение частоты живорождений [18].

Комментарии экспертов

В связи с механизмом действия и данными клинических исследований можно предположить, что пациентки с СПЯ, планирующие беременность с применением ВРТ, могут получить дополнительную пользу от назначения метформина на этапе прегравидарной подготовки с целью снижения ГА, коррекции метаболических нарушений, снижения риска СГЯ, улучшения исходов ВРТ [18, 55].

Таблица 2. Влияние терапии метформином на репродуктивную функцию у пациенток с СПЯ, заинтересованных в беременности: сравнение эффективности различных схем лечения

Режим терапии	Результат
Метформин (МЕТ) в сравнении с плацебо или отсутствием лечения	<p>Три Кокрановских обзора 2012, 2017, 2019 гг. [35, 44, 45] последовательно показали, что МЕТ по сравнению с группой контроля значительно увеличивает:</p> <ul style="list-style-type: none"> частоту овуляции: ОШ 4,2, 95% ДИ [2,32; 7,59]; ОШ 2,55, 95% ДИ [1,81; 3,59] и ОШ 1,81, 95% ДИ [1,13; 2,93] соответственно; шанс наступления клинической беременности: ОШ 1,982, 95% ДИ [1,47; 2,65], ОШ 1,93, 95% ДИ [1,42; 2,64] и ОШ 2,31, 95% ДИ [1,52; 3,51] соответственно; частоту живорождения: ОШ 1,59, 95% ДИ [1,00; 2,51]. <p>По данным метаанализа 24 исследований, терапия метформином достоверно повышала частоту наступления клинической беременности (ОШ 3,00, 95% ДИ [1,95; 4,59] по сравнению с плацебо [36])</p>
МЕТ по сравнению с кломифеном цитратом (СС)	<p>По данным Кокрановского обзора 2019 г., МЕТ уступал монотерапии СС по влиянию на овуляторную функцию ОШ 0,45, 95% ДИ [0,34; 0,6] [44]. В двух других Кокрановских метаанализах было отмечено, что влияние МЕТ на овуляцию было сопоставимо с эффектом СС у женщин с СПЯ и ИМТ < 30 кг/м² [35, 45]. Частота клинической беременности и живорождения существенно не различалась в группах сравнения [35, 44, 45]. В PPCOS лучшие результаты были отмечены у пациенток с СПЯ на терапии МЕТ с ИМТ < 30 кг/м² [46]</p>
МЕТ в лечении у женщин, получающих СС	<p>В трех Кокрановских метаанализах [35, 44, 45] при добавлении к терапии СС МЕТ в сравнении с плацебо или отсутствием значительно повышал:</p> <ul style="list-style-type: none"> частоту овуляций: ОШ 1,65, 95% ДИ [1,35; 2,03], ОШ 1,57, 95% ДИ [1,28; 1,92] и ОШ 1,73, 95% ДИ [1,50; 2,00] соответственно; шансы наступления беременности: ОШ 1,62, 95% ДИ [1,32; 1,99], ОШ 1,59, 95% ДИ [1,27; 1,99] и ОШ 1,51, 95% ДИ [1,17; 1,96] соответственно. <p>По данным исследования PPCOS, добавление МЕТ к стандартному лечению (СС) было более эффективно в отношении частоты овуляции, чем только СС — 60% в сравнении с 49% [46].</p> <p>Убедительных данных большей эффективности комбинированной терапии МЕТ и СС по сравнению с монотерапией СС в отношении частоты живорождения получено не было [35, 44, 45]</p>
МЕТ в сравнении или в дополнение к терапии летрозолом (LET)	<p>Добавление LET к МЕТ при индукции овуляции приводило к более высоким показателям овуляции (89% в сравнении с 69%), клинической беременности (86% в сравнении с 64%) [47]. Аналогично при добавлении МЕТ к LET отмечалось увеличение показателей овуляций (66% в сравнении с 48% в группе LET) и наступления беременности (56% в сравнении с 41% в группе LET) [48, 49].</p> <p>В сетевом анализе 2017 г. комбинация СС с метформином не уступала по эффективности улучшения овуляторной функции LET [50]. Но у пациенток с резистентностью к СС LET превосходил комбинацию СС и метформина по частоте овуляции [51]. А добавление МЕТ может еще больше повысить частоту овуляции [47, 48].</p> <p>МЕТ в отдельности уступает LET по показателю живорождения, но СС в комбинации МЕТ сопоставимы по эффективности с LET — ОШ 0,98, 95% ДИ [0,37; 2,57] [50]</p>

Необходимо учитывать, что применение ВРТ, в частности в группе пациенток с СПЯ, независимо связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений при родах: преэклампсии, сердечной недостаточности, аритмии, острого почечного повреждения, ишемического и геморрагического инсульта, отека легких и венозной тромбоземболии [56]. Эти данные подчеркивают важность активного наблюдения и комплексного подхода к ведению пациенток с СПЯ, у которых зачатие произошло с помощью ВРТ. Может ли прегравидарная подготовка с применением метформина повлиять на эти риски, пока неизвестно.

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СПЯ

СПЯ представляет собой пример нарушенного взаимодействия между репродуктивной и сердечно-сосудистой системами, где дисфункция яичников способствует каскаду метаболических и сосудистых изменений (табл. 3) [56–63].

Среди факторов риска ССЗ при СПЯ выделяют МС и абдоминальное ожирение, ГА, ИР и НУО, дислипидемию, АГ, оксидативный стресс и хроническое вялотекущее воспаление [64]. Стоит отметить, что в исследованиях

Таблица 3. СПЯ и кардиометаболические риски

Исследование	Тип исследования, N пациентов	Результаты
Lim, 2019 [56]	Метаанализ 27 исследований, N=7807 с СПЯ и 7232 в группе контроля	Женщины с СПЯ имеют более высокий риск метаболического синдрома (МС) (ОШ 3,35, 95% ДИ [2,44; 4,59]), который ассоциирован с ожирением и наличием метаболических нарушений, но не с показателями ГА
Kakoly, 2018 [57]	Метаанализ 40 исследований, N=201 046 с СПЯ и в группе контроля > 12 млн человек	У женщин с СПЯ в 3,26 раза выше (95% ДИ [2,17; 4,90]) распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и в 2,87 раза выше (95% ДИ [1,44; 5,72]) риск СД2 по сравнению со здоровыми лицами
Tay, 2024 [58]	Метаанализ 20 исследований, N=369 317 с СПКЯ и 692 963 без СПКЯ	СПЯ ассоциирован с более высоким риском комбинированного ССЗ (ОШ 1,68, 95% ДИ [1,23; 2,23]), ишемической болезни сердца (ИБС) (ОШ 1,48, 95% ДИ [1,07; 2,05]), инфаркта миокарда (ИМ) (ОШ 2,50, 95% ДИ [1,43; 4,38]) и инсульта (ОШ 1,71, 95% ДИ [1,2; 2,44])
Zhao, 2016 [59]	Метаанализ 10 исследований, N=104 392	СПЯ был достоверно связан с повышенным риском ССЗ (ОШ 1,30, 95% ДИ [1,09; 1,56]) и ИБС (ОШ 1,44, 95% ДИ [1,13; 1,84])
Wekker, 2020 [60]	Метаанализ 23 исследований, N=55 894 с СПЯ и 230 916 без СПЯ	Женщины с СПЯ имеют повышенный риск артериальной гипертензии (АГ) (ОШ 1,75, 95% ДИ [1,42; 2,15]), СД2 (ОШ 3,00, 95% ДИ [2,56; 3,51]), нефатальных цереброваскулярных заболеваний (ОШ 1,41, 95% ДИ [1,02; 1,94]) по сравнению с лицами без СПЯ
Berni, 2021 [61]	Популяционное исследование, N=219 034 с СПЯ	У молодых женщин с СПЯ повышен риск ИМ (отношение рисков (ОР) 1,38, 95% ДИ [1,11; 1,72]), стенокардии напряжения (ОР 1,60, 95% ДИ [1,32; 1,94]) и потребности в реваскуляризации миокарда (ОР 1,50, 95% ДИ [1,08; 2,07]). Повышение сердечно-сосудистого риска было связано избыточным весом, СД2 в анамнезе и социальной депривацией
Osibogun, 2022 [62]	Метаанализ 7 исследований, N=2341	У женщин с СПЯ риск развития кальцификации коронарных артерий примерно в 2,5 раза выше, чем у женщин без СПЯ, даже после поправки на ИМТ и факторы риска ССЗ
Tuorila, 2024 [63]	Проспективное популяционное когортное исследование с периодом наблюдения 22 года, N=5889	У женщин с ГА в перименопаузальном возрасте наблюдается повышенный риск развития АГ. Более высокий ИМТ в возрасте 31 года связан с повышенным риском АГ, ССЗ и смертностью от ССЗ у женщин 31–46 лет

с коррекцией на ИМТ, статус курения и употребление алкоголя СПЯ оставался независимым предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска [65].

Для женщин с СПЯ характерен провоспалительный статус, который проявляется увеличением количества лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и Th17-клеток, повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы. Эти изменения в том числе отмечаются на уровне яичника. А локальное воспаление яичников влияет не только на овуляцию, но и дополнительно усугубляет системное воспаление [66]. В экспериментальных работах также было показано, что СПЯ предрасполагает к более выраженному ремоделированию желудочков сердца после ИМ и более быстрому развитию атеросклероза за счет усиления иммунной инфильтрации тканей [67]. Хроническое вялотекущее воспаление у пациенток с СПЯ закономерно связано с ИР, ГА и висцеральным ожирением [64, 68]. В связи с чем в данной группе пациенток ключевое место в лечении

занимают мероприятия по модификации образа жизни и снижению веса [3]. Дополнительную пользу могут оказать препараты с доказанным противовоспалительным эффектом, например, метформин. Было показано, что метформин, подавляя провоспалительные пути, влияя на функцию митохондрий и эндотелия сосудов, стволовых клеток нейронов может оказывать протективное действие в отношении сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [69].

Как известно, после наступления менопаузы резко возрастает риск ССЗ, который уже исходно повышен у женщин с СПЯ [56, 58–63]. У женщин с СПЯ в пери- и постменопаузе сохраняется ГА и отмечается увеличение ИМТ, окружности талии (ОТ), выраженности ИР, а также распространенность НУО, что связано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важно отметить, что, по данным метаанализа 2023 г., большинство сопутствующих кардиометаболических заболеваний было вызвано частым сочетанием

избыточного веса и СПЯ, что подчеркивает важность борьбы с ожирением в этой группе пациентов [70].

Что касается метаболических нарушений, то у пациенток с СПЯ чаще, чем в общей популяции, имеется ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. В развитии гиперинсулинемии в данной группе пациенток также принимает участие ГА, которая способствует снижению клиренсу инсулина. В связи с чем важно воздействие на оба ключевых патологических звена при СПЯ [71]. Эти метаболические особенности способствуют развитию НУО при СПЯ. Кроме того, хорошо известна взаимосвязь между СПЯ и ГСД [72], а также последующим повышенным риском развития СД2 в течение жизни женщины [73].

Комментарии экспертов

В связи с повышенными кардиометаболическими рисками у всех пациенток с СПЯ необходимо проводить исключение НУО, анализ липидного профиля и оценку риска ССЗ вне зависимости от ИМТ [3, 12]. Метформин является терапией первой линии у пациенток с СД2, который не только влияет на выраженность ИР и гиперинсулинемии, снижает показатели гликемии, но и обладает плейотропным действием: благоприятно влияет на показатели липидного обмена, оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, уменьшает выраженность ГА, снижает долгосрочный риск ССЗ [74, 75]. С учетом широкого распространения избыточной массы тела и ожирения среди женщин с СПЯ (до 60%), а также повышенным риском ССЗ, в данной группе пациенток оптимальной комбинацией для снижения веса и улучшения кардиометаболических показателей может быть метформин в сочетании с агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) [76]. А у пациенток с СД2 без ожирения — с ингибиторами дипептидилпептидазы (иДПП-4), в связи с положительным влиянием комбинированного лечения не только на показатели углеводного обмена, но и выраженность ГА и репродуктивные исходы [77].

Метформин также является препаратом выбора при преддиабете с учетом его доказанной способности профилактировать развитие СД2 [78]. Важно отметить, что пациенткам с СПЯ, преддиабетом и избыточной массой тела/ожирением на фоне комбинированной терапии метформином с аГПП-1 удавалось достичь лучших гликемических показателей и устойчивого уровня ремиссии преддиабета в 50,7% случаев, вероятно, за счет улучшения постпрандиальной секреции инсулина [79].

У пациенток с СПЯ и ГСД в анамнезе к факторам риска, дополнительно увеличивающим риск развития СД2, относят повышенный ИМТ до беременности и после родов, макросомию плода, АГ, плохой гликемический контроль, возраст и наличие СД2 в семейном анамнезе [73]. Поэтому пациентки с СПЯ, имеющие ГСД и/или дополнительные факторы риска СД2 в анамнезе, также являются подходящими кандидатами для назначения метформина с целью профилактики прогрессирования НУО и связанных с СД неблагоприятных исходов.

Оптимальный перечень исследований для оценки эффективности метформина у пациенток с СПЯ с НУО и без и периодичность их проведения пока точно не определены. Однако в связи с повышенным риском развития дефицита В12 на фоне длительного приема метформина

необходимо информировать пациенток о важности контроля уровня В12 [74, 80]. Было показано, что каждый год терапии метформином увеличивает риск развития дефицита на 5%, а спустя 4 года терапии вероятность его развития достигает 41%. Более высокому риску подвержены люди с дополнительными факторами риска — СД, бариатрическая операция в анамнезе, вегетарианство, пернициозная анемия, прием ингибиторов протонной помпы [80]. В связи с чем целесообразна оценка уровня витамина В12 через 1 год терапии метформином и своевременная коррекция выявленных нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов [3, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо представления данных современных исследований и обсуждения вопросов оптимального ведения пациенток с СПЯ на совете экспертов были обсуждены маршрутизации пациенток с СПЯ, а также юридические аспекты назначения лекарственных препаратов при СПЯ в условиях современной клинической практики. В ходе обсуждения советом экспертов была принята следующая резолюция.

1. При клинической необходимости применения метформина у пациенток с СПЯ без НУО инициация медикаментозного лечения, оценка ее эффективности и безопасности должна проводиться врачом акушером-гинекологом. При наличии НУО ведение пациентки с СПЯ осуществляется совместно с эндокринологом.
2. Стандартная дозировка метформина при СПЯ составляет 1500–2000 мг в сутки. Дозировка 2000 мг является предпочтительной с учетом плейотропных эффектов препарата. С целью улучшения переносимости терапии метформином рекомендуемая начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки с постепенным повышением дозы по 500 мг через каждые 10–15 дней до полной терапевтической дозы. Использование метформина пролонгированного действия является предпочтительным в данной группе пациентов.
3. Применение метформина может быть особенно эффективно в отдельных группах пациентов с СПЯ и:
 - а) НУО (преддиабет, СД2),
 - б) ИМТ > 25 кг/м²,
 - в) клиническими признаками ИР (черный акантоз, висцеральное ожирение – ОТ > 80 см),
 - г) дополнительными факторами риска развития СД2 (семейный анамнез СД, ранние НУО в личном анамнезе, ГСД или рождение крупного плода в анамнезе, привычно низкая физическая активность, АГ, ССЗ, дислипидемия, возраст > 45 лет),
 - д) гиперандрогенетическим фенотипом,
 - е) гормонозависимыми пролиферативными заболеваниями,
 - ж) при планировании беременности с применением ВРТ на этапе прегравидарной подготовки (с целью снижения ГА, коррекции метаболических нарушений и снижения риска СГЯ),
 - з) в стадии перименопаузы или ранней менопаузы для улучшения долгосрочных исходов.
4. В зависимости от клинической ситуации метформин у пациенток с СПЯ может применяться в составе комбинированной терапии:

- a) в сочетании с аГПП-1 при наличии ожирения или избыточной массы тела (ИМТ > 27 кг/м² при наличии метаболических нарушений, АГ, синдрома обструктивного апноэ сна) при недостаточной эффективности монотерапии метформинном и модификации образа жизни,
 - б) в сочетании с иДПП-4 при наличии преддиабета или СД2 с целью профилактики ухудшения состояния углеводного обмена.
5. Противопоказания к назначению метформина у пациенток с СПЯ не отличаются от общей популяции и отражены в инструкции по применению препарата. С учетом повышенного риска развития дефицита витамина В12 при длительном приеме метформина необходимо информировать врачей и пациенток о необходимости регулярного мониторинга уровня В12 на фоне лечения, способах коррекции и профилактики дефицита В12. Желательно определение уровня В12 до начала лечения и через 1 год после начала терапии.
 6. Необходимо разработать оптимальный алгоритм мониторинга и оценки эффективности лечения метформинном у пациенток с СПЯ и определить временной интервал проведения контрольных исследований. Помимо показателей углеводного обмена в динамическую оценку здоровья пациенток с СПЯ целесообразно включить исследование показателей липидного профиля (не реже 2 раз в год), определение уровня витамина В12, общего тестостерона и АМГ.
 7. С целью повышения эффективности и безопасности терапии метформинном необходимо информировать пациенток о возможных побочных эффектах препарата, важности постепенной титрации дозы препарата, риске развития недостаточности витамин В12 и необходимостью регулярного контроля его уровня на фоне лечения. Необходимо отдельно акцентировать внимание пациентки, что назначение метформина не исключает и не заменяет проведение мероприятий по активному изменению образа жизни.
 8. С целью совершенствования знаний врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов и терапевтов рекомендуется включить информацию по вопросам фармакодинамики метформина, показаний к назначению и оптимальном режиме дозирования, рисков развития побочных явлений и способах их профи-

лактики, необходимости динамического контроля для снижения риска нежелательных явлений, а также о регламентирующих назначение метформина при СПЯ нормативно-правовых документах в программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки, научные программы междисциплинарных конференций.

Участниками экспертного совета также была обсуждена необходимость статистической оценки распространенности СПЯ по регионам, внесения в новые клинические рекомендации по СПЯ комментариев по безопасности длительного приема метформина и его эффективности в отношении профилактики развития СД2 и риска ССЗ у пациенток с НУО. Также было предложено разработать рекомендации с критериями оценки эффективности и мониторинга безопасности терапии метформинном у пациенток с СПЯ.

Эксперты отметили, что в настоящий момент не существует зарегистрированных лекарственных препаратов с показанием «СПЯ», поэтому off-label назначение лекарственной терапии должно быть подтверждено решением врачебной комиссии и информированным согласием пациента, а показания к назначению согласно действующим клиническим рекомендациям отражены в медицинской документации. После запланированной регистрации нового показания метформина будет первым препаратом, зарегистрированным для применения у пациенток с СПЯ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов метформина в лечении пациенток с СПЯ, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

Участие авторов. Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Андреева Е.Н., Ярмолинская М.И., Хамошина М.Б., Сутурина Л.В., Бурмукулова Ф.Ф., Григорян О.Р., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Воронникова С.Ю., Арбатская Н.Ю. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>
2. Bhandary P, Shetty PK, Manjeera L, Patil P. Hormonal, genetic, epigenetic and environmental aspects of polycystic ovarian syndrome. *Gene Rep.* 2022;29:101698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101698>
3. Teede H, Tay CT, Laven J, et al. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. *Monash University.* 2023:1-258. doi: <https://doi.org/10.26180/24003834.v1>
4. Zhuang S, Jing C, Yu L, et al. The relationship between polycystic ovary syndrome and infertility: a bibliometric analysis. *Ann Transl Med.* 2022;10(6):318. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-22-714>
5. Wekker V, van Dammen L, Koning A, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):942-960. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa029>
6. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes.* 2021;70(2):627-637. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-0800>
7. Park B, Lee H, Park S, et al. Trend changes and factor analysis of endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovarian syndrome based on the Korean National Health Insurance Database. *BMC Womens Health.* 2022;22:439. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02015-2>
8. Keeratibharat P, Sophonsritsuk A, Saipanish R, et al. Prevalence of depression and anxiety in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated factors in a quaternary hospital in Thailand: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2024;24:760. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06154-8>
9. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников», 2025 [Clinical guidelines "Polycystic ovary syndrome", Moscow, 2025]. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/910_1

10. Sachdeva G, Gainer S, Suri V, et al. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(3):326-331. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_30_19
11. Unfer V, Kandaraki E, Pkhaladze L, et al. When one size does not fit all: Reconsidering PCOS etiology, diagnosis, clinical subgroups, and subgroup-specific treatments. *Endocr Metab Sci.* 2024;14:100159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100159>
12. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л., и др. Анализ особенностей невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. // *Проблемы репродукции.* — 2022. — Т.28. — №5. — С.29–38. [Abashova EI, Yarmolinskaya MI, Bulgakova OL, et al. Analysis of peculiarities of miscarriage in women of reproductive age with different PCOS phenotypes. // *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(5):29–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20222805129>
13. Polycystic ovary syndrome. WHO. 2025. [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome> [Accessed: 2025 Oct 09]
14. Hsu MI. Changes in the PCOS phenotype with age. *Steroids.* 2013;78(8):761-766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.005>
15. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-680. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)
16. Stassek J, Ohnolz F, Hanusch Y, et al. Do Pregnancy and Parenthood Affect the Course of PCO Syndrome? Initial Results from the LIPCOS Study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS]). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(11):1153-1160. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558186>
17. Shpakov AO. Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms. *Pharmaceuticals.* 2021;14(1):42. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14010042>
18. Brand KM, Gottwald-Hostalek U, Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: Effects on pathophysiologic process and fertility outcomes. *Women's Health.* 2025;21. doi: <https://doi.org/10.1177/17455057241311759>
19. Li X, Yang D, Pan P, et al. The Degree of Menstrual Disturbance Is Associated With the Severity of Insulin Resistance in PCOS. *Front. Endocrinol.* 2022;13:873726. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873726>
20. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):584-618. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa051>
21. Kriplani A, Agarwal N. Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2004;49(5):361-367
22. Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):669-676. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0294>
23. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(5):1580-1584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.030>
24. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, et al. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2670-2678. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0115>
25. Elkind-Hirsch KE, Paterson MS, Seidemann EL, Gutowski HC. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study. *Fertil Steril.* 2017;107(1):253-260.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.023>
26. Fulghesu AM, Romualdi D, Di Florio C, et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome? Results from a multicentric study. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3057-3066. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des262>
27. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3970-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2250>
28. Bugti Z. Metformin in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Med Forum.* 2019;30(9):101-104
29. Essah PA, Apridonidze T, Luorno MJ, Nestler JE. Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(1):230-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.036>
30. Garzia E, Galiano V, Marfia G, et al. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00876-0>
31. Jensterle M, Kravos NA, Ferjan S, et al. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect.* 2020;9(1):44-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0449>
32. Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, et al. The Efficacy of 24-Month Metformin for Improving Menses, Hormones, and Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):890-899. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01739>
33. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8136-8142. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22500
34. Карпова Е.А. Сравнительное изучение методов лечения нарушений репродуктивной функции женщин с овариальной гиперандрогенией // Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2002. – С.1-24 [Karpova E.A. Comparative research of reproductive disregulations among females with ovarian hyperandrogenism // Author's abstract for PhD dissertation – Moscow, 2002 – pp. 1-24 (In Russ.)]
35. Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003053. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
36. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221127142. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188221127142>
37. Duan X, Zhou M, Zhou G, et al. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:61-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.022>
38. Glinborg D, Altinok ML, Mumm H, et al. Body Composition Is Improved During 12 Months' Treatment With Metformin Alone or Combined With Oral Contraceptives Compared With Treatment With Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2584-2591. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1135>
39. Gu Y, Zhou G, Zhou F, et al. Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tales. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:808898. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.808898>
40. Melin J, Forslund M, Alesi S, et al. Metformin and Combined Oral Contraceptive Pills in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):e817-e836. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad465>
41. Collée J, Mawet M, Tebache L, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):869-874. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>
42. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):652-672. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319895>
43. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1594-1603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.020>

44. Sharpe A, Morley LC, Tang T, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD013505. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>
45. Tang T, Balen AH. Use of metformin for women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):1. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms040>
46. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551-566. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>
47. Jiang S, Tang T, Sheng Y, et al. The Effects of Letrozole and Metformin Combined with Targeted Nursing Care on Ovarian Function, LH, and FSH in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Healthc Eng*. 2022;2022:3712166. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3712166>
48. Pourghasem S, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenae MA. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1193-1199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05064-5>
49. Mohsin R, Saeed A, Baig MM, Mohsin K. Role of Letrozole and Metformin Vs Letrozole Alone in Ovulation Induction in Patients of Polycystic Ovarian Syndrome. *PJMHS*. 2019;13(1):350-352
50. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:ej138. doi: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.ej138>
51. Rezk M, Shaheen AE, Saif El-Nasr I. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4):298-300. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395838>
52. Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511-514. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656>
53. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*. 2017;60:1612-1619. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4351-y>
54. Leal CRV, Zanolli K, Spritzer PM, et al. Assisted Reproductive Technology in the Presence of Polycystic Ovary Syndrome: Current Evidence and Knowledge Gaps. *Endocr Pract*. 2023;30(1):64-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.09.004>
55. Huang X, Wang P, Reshef Tal, et al. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(2):111-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.046>
56. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated With Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023;186:126-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.037>
57. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(2):339-352. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12762>
58. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455-467. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
59. Tay CT, Mousa A, Vyas A, et al. 2023 International Evidence-Based Polycystic Ovary Syndrome Guideline Update: Insights From a Systematic Review and Meta-Analysis on Elevated Clinical Cardiovascular Disease in Polycystic Ovary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:16. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033572>
60. Zhao L, Zhu Z, Lou H, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:33715-33721. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9553>
61. Berni TR, Morgan CL, Rees DA. Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):e3369-e3380. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab392>
62. Osibogun O, Ogunmoroti O, Kolade OB, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Coronary Artery Calcification. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022;31(6):762-771. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0608>
63. Tuorila K, Ollila M-M, Hurskainen E, et al. Association of hyperandrogenaemia with hypertension and cardiovascular events in pre-menopausal women: a prospective population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2024;191(4):433-443. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae124>
64. Poznyak AV, Khotina VA, Sukhorukov VN, et al. Unveiling the Complex Relationship between Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Risk Factors: A Comprehensive Review. *OnLine Journal of Biological Sciences*. 2025;25(1):10-21. doi: <https://doi.org/10.3844/ojbsci.2025.10.21>
65. Oliver-Williams C, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L. Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(12):e39-e41. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487320939674>
66. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103628>
67. Gao L, Zhao Y, Wu H, et al. Polycystic Ovary Syndrome Fuels Cardiovascular Inflammation and Aggravates Ischemic Cardiac Injury. *Circulation*. 2023;148(24):1958-1973. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065827>
68. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103628>
69. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases?. *Metabolism*. 2022;133:155223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
70. Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023;29(6):741-772. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad015>
71. Tosi F, Dal Molin F, Zamboni F, et al. Serum Androgens Are Independent Predictors of Insulin Clearance but Not of Insulin Secretion in Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgaa095. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa095>
72. Slouha E, Alvarez VC, Gates KM, et al. Gestational Diabetes Mellitus in the Setting of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(12):e50725. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50725>
73. Chen K, Tang L, Wang X, et al. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1486861. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1486861>
74. Dutta S, Shah RB, Singhal S, et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Deliv Ther*. 2023;17:1907-1932. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
75. Bailey CJ. Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl. 3):3-19. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15663>
76. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.; 2023. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th edition. Moscow, 2023 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
77. Modarres SZ, Daneshjou D, Mehranjani MS, Ali Shariatzadeh SM. Comparative evaluation of metformin & sitaformin in classic PCOS patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: A randomized controlled pilot study. *Indian J Med Res*. 2023;157(1):66-73. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2139_20
78. Tsironikos GI, Tsolaki V, Zakynthinos GE, et al. Metformin's Overall Effectiveness and Combined Action with Lifestyle Interventions in Preventing Type-2 Diabetes Mellitus in High-Risk Metformin-Naïve Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Published RCTs. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(14):4947. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14144947>
79. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;113(3):e1420-e1432. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab692>
80. Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, et al. Effect of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency Over Time (EMBER): A Real-World Evidence Database Study. *Endocr Pract*. 2023;29(11):862-867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.013>

Рукопись получена: 19.10.2025. Одобрена к публикации: 19.10.2025. Опубликовано online: 30.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

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

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор [Marina B. Hamoshina, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1663-5265>; SPIN-код: 6790-4499; e-mail: khamoshina@mail.ru

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; SPIN-код: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н., в.н.с. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD, leading researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; SPIN-код: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Тиселько Алена Викторовна, д.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, MD, Doctor of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; SPIN-код: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Арбатская Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент [Natalia Y. Arbatskaya, MD, PhD, associate professor]; SPIN-код: 261815; e-mail: info@pm-clinic.ru

Сутурина Лариса Викторовна, д.м.н., профессор [Larisa V. Suturina, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>; SPIN-код: 9419-0244; e-mail: lsuturina@mail.ru

Дедов Иван Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Ярмолинская М.И., Хамошина М.Б., Сутурина Л.В., Бурумкулова Ф.Ф., Григорян О.Р., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Воротникова С.Ю., Арбатская Н.Ю., Дедов И.И. Мультидисциплинарный взгляд на синдром поликистоза яичников: синергия подходов // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 53-64. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Melnichenko GA, Yarmolinskaya MI, Khamoshina MB, Suturina LV, Burumkulova FF, Grigoryan OR, Sukhareva OY, Tiselko AV, Vorotnikova SY, Arbatskaya NY, Dedov II. A multidisciplinary approach to polycystic ovary syndrome: synergy of methods. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(3):53-64. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12779>