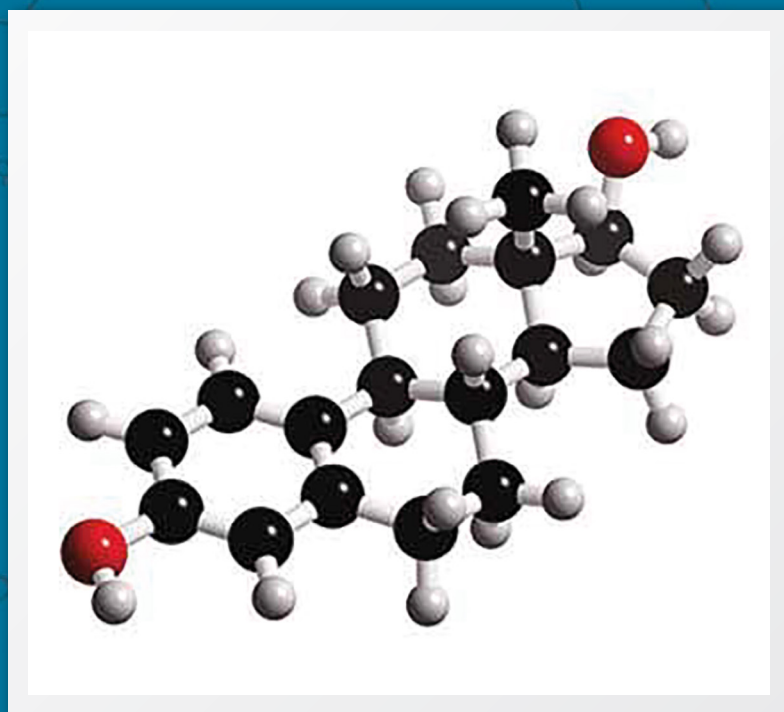


ВЕСТНИК РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 4, №4 Декабрь 2025



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

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 9

И.И. Бармина

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.С. Евсеева, Ю.С. Абсатарова, Ю.А. Алейникова,
Е.Н. Андреева, Р.К. Михеев

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОАГ «МЕНОПАУЗА И КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ У ЖЕНЩИНЫ. ВЕРСИЯ 2025 ГОДА»

Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина,
Н.В. Артымук, Л.А. Ашрафян, В.Е. Балан,
Е.И. Ермакова, С.Ю. Кузнецов, В.В. Родионов,
А.А. Сметник, О.С. Филиппов, Г.Е. Чернуха,
С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская, О.В. Якушевская

«ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ»: ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ

Л.И. Лепешкина, С.Ю. Воротникова,
Г.А. Мельниченко





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.

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:

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

WEB:

www.vrz-endojournals.ru

Отпечатано в типографии:

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

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

Сдано в набор 12.11.2025 г.
Подписано в печать 25.12.2025 г.
Печать офсетная
Тираж 4000 экз.

Свидетельство о регистрации средств
массовой информации ПИ № ФС-7726540

Вестник репродуктивного здоровья

Том 4, №4

Декабрь

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, д.м.н., профессор

ЗАНЬКО С.С., д.м.н., профессор

КАСЯН Г.Г., д.м.н., профессор

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

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

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., MD, PhD, Moscow, Russia

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 4

December

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, Russia

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 RAS,
Saint-Petersburg, Russia

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

НОВОСТИ		NEWS
И.И. Бармина НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 9	5	Barmina I.I. REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 8
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
Ю.С. Евсеева, Ю.С. Абсатарова, Ю.А. Алейникова, Е.Н. Андреева, Р.К. Михеев ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10	Evseeva Y.S., Absatarova Y.S., Aleynikova Y.A., Andreeva E.N., Mikheev R.K. FUNCTIONAL AND STRESS-RELATED MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, Н.В. Артымук, Л.А. Ашрафян, В.Е. Балан, Е.И. Ермакова, С.Ю. Кузнецов, В.В. Родионов, А.А. Сметник, О.С. Филиппов, Г.Е. Чернуха, С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская, О.В. Якушевская КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОАГ «МЕНОПАУЗА И КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ У ЖЕНЩИНЫ. ВЕРСИЯ 2025 ГОДА»	21	Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E., Ermakova E.I., Kuznetsov S.Y., Rodionov V.V., Smetnik A.A., Filippov O.S., Chernukha G.E., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I., Yakushevskaya O.V. CLINICAL RECOMMENDATIONS OF RSOG "MENOPAUSE AND CLIMACTERIC PERIOD AMONG FEMALES. VERSION OF YEAR 2025"
ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ		QUESTIONS OF TERMINOLOGY
Л.И. Лепешкина, С.Ю. Воротникова, Г.А. Мельниченко «ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ»: ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ	38	Lepeshkina L.I., Vorotnikova S.Y., Melnichenko G.A. "GESTATIONAL HYPERANDROGENISM": CLARIFYING TERMINOLOGY AND PRACTICAL MANAGEMENT

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 9



© И.И. Бармина*

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

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: толщина эндометрия; параметры спермограммы и продолжительность жизни у мужчин; криоконсервированные ооциты; рекомендации ВОЗ по бесплодию.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 8

© Irina I. Barmina*

Endocrinology Research Centre, 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: endometrial thickness; sperm parameters and life expectancy in men; cryopreserved oocytes; WHO recommendations on infertility.

РАЗДЕЛ 1.

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СВЕЖИХ И ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ЭКО-ИКСИ ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ У ПАРТНЕРА.

Исследование предоставляет важные клинические данные об использовании свежих и витрифицированных ооцитов в циклах экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ЭКО-ИКСИ) у мужчин с необструктивной азоосpermией [1]. Такой сценарий экстракорпорального оплодотворения находится на пересечении проблемы тяжелого мужского фактора бесплодия и растущей частоты использования витрифицированных яйцеклеток, особенно ввиду увеличения популярности программ сохранения фертильности.

Среди ключевых достоинств исследования стоит отметить включение когорты пациентов, позволяющей сравнивать результаты оплодотворения и последующего развития эмбрионов, полученных от свежих и витрифицированных ооцитов внутри одной пары. Хотя число таких исследуемых пар ограничено (22 пары), этот подход помогает компенсировать индивидуальные различия в резерве яичников и реакции на лечение. Другим достоинством является использование исключительно свежих сперматозоидов, полученных путем микрохирургического извлечения из яичек, что позволяет изолированно оценить эффект статуса яйцеклетки без учета возможного воздействия замораживания сперматозоидов. Подобный дизайн исследования оправдан, так как сперматозоиды, извлекаемые у мужчин с необструк-

тивной азоосpermией, часто характеризуются низким количеством и плохим качеством, что негативно влияет на выживаемость после их размораживания.

Основной вывод исследования состоит в том, что показатели оплодотворения и развития эмбрионов на третий день схожи при использовании как свежих, так и витрифицированных ооцитов, при условии, что для оплодотворения использовались свежие сперматозоиды. Эти результаты имеют важное практическое значение, особенно в тех случаях, когда невозможно провести синхронный забор свежей спермы и яйцеклеток или когда пациенты ранее проходили процедуру криоконсервации яйцеклеток.

Тем не менее следует учесть некоторые ограничения исследования, большинство из которых авторы признают сами. Маленький объем выборки, особенно в группе витрифицированных ооцитов, снижает способность выявить тонкие различия и ограничивает общие выводы. Кроме того, хотя исследование описывает вероятность имплантации и беременности, неоднородность характеристик переноса эмбрионов усложняет интерпретацию результатов и подчеркивает необходимость введения более однородных протоколов переноса эмбрионов в будущих исследованиях.

Кроме того, внимание исследователей сосредоточено на анализе развития эмбрионов на третьи сутки, что объясняется предпочтением клиники проводить перенос эмбрионов на стадии дробления. Тем не менее отсутствие данных о развитии бластоцист снижает актуальность результатов для центров, ориентированных на длительное культивирование и селективный перенос на стадии бластоцисты.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Также заслуживает внимания утверждение авторов относительно недооценки количества необходимых яйцеклеток существующими моделями (калькуляторами) расчета живорождения, которые зачастую игнорируют мужской фактор бесплодия. Стоит заметить, что существуют валидные модели прогнозирования, учитывающие этот аспект. Например, калькулятор числа яйцеклеток (ONE), созданный на основе анализа более 1400 циклов ИКСИ с предимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии, включает переменные женского возраста, источника и типа спермы, а также реакцию яичников на стимуляцию.

Несмотря на имеющиеся ограничения, данная работа важна и своевременна, поскольку предоставляет ценную информацию о сравнении использования свежих и витрифицированных ооцитов в процедурах ЭКО-ИКСИ у пациентов с тяжелым мужским фактором бесплодия.

РАЗДЕЛ 2.

УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ ДО 12 ММ СВЯЗАНО С УВЕЛИЧЕНИЕМ ВЕРОЯТНОСТИ ЖИВОРОЖДЕНИЯ ПРИ ПЕРЕНОСЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ЭМБРИОНОВ В СВЕЖИХ И КРИОЦИКЛАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ТЕСТИРОВАНИЕМ ИЛИ БЕЗ НЕГО.

В репродуктивной медицине давно обсуждается значимость толщины эндометрия для репродуктивных исходов. Целью настоящего исследования было оценить влияние толщины эндометрия на живорождение [2]. Существует множество факторов, влияющих на успех переноса эмбрионов. И исследование Gingold J. и соавт. представляет несомненную ценность. В их работе использовались данные национального реестра Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART). Исследование носило ретроспективный характер и включало пациенток, прошедших лечение методом ЭКО с переносом эмбрионов в 2016–2018 гг. Всего были обработаны результаты 182 784 пациенток, которые прошли 261 266 циклов ЭКО с переносом эмбрионов. Это один из крупнейших подобных проектов.

Ученые проанализировали 78 766 свежих и 97 170 замороженных переносов эмбрионов. Они обнаружили, что увеличение толщины эндометрия связано с увеличением числа живорождений. Это верно для всех типов переноса.

Относительная вероятность живорождения в зависимости от толщины эндометрия сравнивалась с эталонным диапазоном 8–11,9 мм. Оценки корректировались с учетом возраста, индекса массы тела (ИМТ), курения, этиологии бесплодия, уровня антимюллерового и фолликулостимулирующего гормонов.

Женщины в группе с толщиной эндометрия менее 8 мм были старше, имели более низкий ИМТ и чаще страдали спонтанными потерями беременности. У них также был ниже овариальный резерв, и чаще встречалось ановуляторное бесплодие, но реже был представлен мужской фактор или бесплодие неясного генеза.

Исследователи разделили пациенток на группы по толщине эндометрия: <6 мм, 6–6,9 мм, 7–7,9 мм, 8–11,9 мм и 12–14,9 мм. Объединив все свежие и криоконсервиро-

ванные переносы, исследователи обнаружили, что частота живорождения (ЧЖ) увеличивается с увеличением толщины эндометрия. При толщине менее 6 мм он составил 31,2%, при 6–6,9 мм — 34,4%, при 7–7,9 мм — 40,8%, при 8–11,9 мм — 45,0%, при 12–14,9 мм — 46,4%, а при 15 мм и более — 46,2%. Они обнаружили, что уровень живорождений увеличивается в этих группах

Первоначальная гипотеза исследователей заключалась в том, что толщина эндометрия не менее 8 мм улучшит показатели ЧЖ. Они планировали, что группа 8–11,9 мм будет референсной. Однако их работа показала, что группа 12–14,9 мм имела лучшие показатели по сравнению с группой 8–11,9 мм, и плато наступало при толщине эндометрия 15 мм.

Для свежих циклов без генетического тестирования более тонкий эндометрий (менее 8 мм) был связан с пониженной ЧЖ по сравнению с контрольным диапазоном 8–11,9 мм. Для толщины менее 6 мм относительный риск составлял 0,59 (95% доверительный интервал 0,48–0,72), для 6–6,9 мм — 0,66 (0,58–0,74), для 7–7,9 мм — 0,79 (0,74–0,84). Аналогичные, но менее выраженные эффекты наблюдались в циклах переноса криоконсервированных эмбрионов без генетического тестирования и с ним.

Авторы делают выводы, что увеличение толщины эндометрия от 5 до 8 мм значительно повышает шансы на живорождение. Прогрессивное улучшение сохраняется до 12 мм, в том числе в циклах замороженного и размороженного переноса с генетическим тестированием.

Интересно, что в аналогичном крупном ретроспективном когортном исследовании Канадского реестра вспомогательных репродуктивных технологий, в котором рассматривались 53 377 циклов с переносом криоконсервированных эмбрионов, Mahutte N. и соавт. обнаружили, что при проведении ЭКО-КРИО частота живорождений значительно увеличивалась по мере утолщения эндометрия до толщины эндометрия 7–10 мм [3]. В исследовании Mahutte N. постепенное улучшение показателей ЧЖ перестало достигать статистической значимости, когда эндометрий достигал 7 мм.

Gingold J. с соавт. считали, что размер исследования и используемые статистические методы могли способствовать отсутствию значимых различий. Один важный фрагмент данных, который отсутствует как в базах данных SART, так и в Канадском регистре вспомогательных репродуктивных технологий, — это тип цикла переноса замороженных эмбрионов — естественный либо программированный. Это особенно актуально на фоне противоречивых данных исследований, изучающих использование человеческого хорионического гонадотропина в переносе эмбрионов естественного цикла, которые показывают сопоставимые показатели беременности при толщине эндометрия >7 мм [4]. Таким образом, следующими вопросами для исследователей будут: отличается ли оптимально восприимчивый эндометрий в естественных циклах по сравнению с программированными? Является ли более тонкий эндометрий в естественном цикле таким же эффективным, как более толстый эндометрий в программированном цикле?

Altmäe и соавт. попытались ответить на этот вопрос, взяв образцы биопсии эндометрия во время переноса. Они обнаружили, что у пациенток с бесплодием паттерн экспрессии генов эндометрия в естественных циклах

был ближе к фертильной контрольной группе. В программированных циклах эндометрий был менее оптимальным [5].

И здесь возникает следующий вопрос: у пациенток с неудачными циклами лучше ли увеличить дозы или длительность эстрадиола, или вернуться к естественному циклу? Применение результатов исследования Gingold J. в клинической практике будет сложным. Исследование создает даже больше вопросов, чем ответов.

Исследование Gingold J. было опубликовано весной 2025 г. и сразу нашло множественный отклик у коллег. Так, Schoyer K. отмечает: «Как практикующие клиницисты, основанные на доказательствах, мы находим данные Gingold J. и соавт. убедительными и аплодируем исследователям за оценку этой большой группы из базы данных SART» [6]. Однако применение этих результатов в клинической практике, безусловно, окажется сложным, поскольку исследование создает столько же вопросов, сколько и ответов. Традиционно, когда толщина эндометрия при запрограммированном переносе составляет >7 мм, мы считаем его «хорошим». Как отмечают следователи, «...модель предполагает, что толщина эндометрия является независимым и изменяемым фактором». Так толще — значит лучше? Если у пациентки ограниченное количество эмбрионов, стоит ли ждать? Должен ли 9 мм быть новыми 7 мм? Как всегда, обсуждение будет продолжаться и включать совместное принятие решений.

РАЗДЕЛ 3.

КАЧЕСТВО СПЕРМЫ СВЯЗАНО

С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ У МУЖЧИН.

Цель исследования — выяснить связь между качеством спермы и продолжительностью жизни. Согласно исследованию, включившему почти 80 000 мужчин и опубликованному в *Human Reproduction*, одном из ведущих мировых журналов по репродуктивной медицине, качество спермы у мужчин связано с продолжительностью их жизни [7].

Было продемонстрировано, что у тех мужчин, у которых общее количество подвижных сперматозоидов более 120 млн, продолжительность жизни на 2,7 года дольше, чем у мужчин с общим количеством подвижных сперматозоидов от 0 до 5 млн. Это крупнейшее исследование, изучающее связь между качеством спермы и смертностью.

Исследование возглавили доктор Лерке Прискорн и доктор Нильс Йёргенсен, работающие в Копенгагенской университетской больнице, Ригсхоспиталет, Копенгаген, Дания. Они проанализировали данные 78 284 мужчин, у которых оценивали качество спермы в период с 1965 по 2015 гг. в лаборатории анализа спермы в Копенгагене по поводу бесплодия в паре. В исследование были включены мужчины до 50 лет. Качество спермы у мужчин варьировало от очень хорошего до азооспермии. Оценка качества спермы включала объем спермы, концентрацию сперматозоидов, подвижность и морфологию. Наблюдение длилось в среднем 23 года (от 8 до 45 лет).

За время наблюдения было зафиксировано 8600 смертей, что составляло 11% мужчин. Из всей ко-

горты обследованных 59 657 мужчин сдали образцы спермы в период с 1987 по 2015 гг., и по ним была доступна дополнительная информация, включая уровень образования как показатель социально-экономического статуса и зарегистрированные диагнозы медицинских состояний, включая период за десять лет до сдачи образца.

Доктор Priskorn L отмечал: «Предыдущие исследования предполагали, что мужское бесплодие и снижение качества спермы могут быть связаны со смертностью. Мы провели это исследование, чтобы проверить гипотезу и одновременно получить абсолютную оценку того, насколько качество спермы предсказывает продолжительность жизни мужчины, а также чтобы понять, могут ли диагностированные заболевания до оценки качества спермы объяснить часть сообщаемой ассоциации. В абсолютных выражениях мужчины с общим количеством подвижных сперматозоидов более 120 млн жили на 2,7 года дольше, чем мужчины с общим количеством подвижных от 0 до 5 млн. Чем ниже качество спермы, тем ниже продолжительность жизни. Эта связь не объяснялась какими-либо заболеваниями за десять лет до оценки качества спермы или уровня образования мужчин» [8].

Исследователи предполагают, что плохое качество спермы может быть индикатором других факторов, влияющих как на фертильность, так и на общее здоровье. Это может привести к выявлению проблем со здоровьем во время проверки качества спермы у мужчин.

Доктор Jørgensen N отметил: «Оценка фертильности, которая обычно проводится, когда мужчины относительно молоды, может служить для выявления и снижения рисков других проблем со здоровьем в долгосрочной перспективе. В текущем исследовании мы не анализировали, связано ли плохое качество спермы с более ранними смертями по определенным причинам, таким как рак или сердечно-сосудистые заболевания, и это то, что мы будем изучать в будущем. Используя другие группы мужчин, мы также постараемся выявить релевантные биомаркеры, которые могут выявить подгруппы мужчин с повышенным риском. Это ключ к разработке соответствующих профилактических стратегий».

Сильной стороной исследования является его размер выборки.

В комментарии, сопровождающем статью, почетный профессор Джон Эйткен из Школы экологических и биологических наук Университета Ньюкасла, Австралия, называет ее «знаковой» публикацией и излагает различные механизмы, которые могут способствовать связи между плохим качеством спермы и сокращением срока жизни. «В этом комментарии я выделил несколько потенциальных посредников такой связи, включая генетические дефекты половых хромосомов (X или Y), ослабленную иммунную систему, сопутствующие заболевания, факторы образа жизни и химические загрязнители, способные нарушать целостность теломеров. Учитывая сложность этих факторов, можно спросить, действуют ли они независимо или отражают существование какого-то фундаментального патологического процесса, который пересекает все эти эпидемиологические пути?» — пишет он. Он предполагает, что в основе может лежать оксидативный стресс, при котором свободные радикалы

повреждают клетки и влияют на качество спермы, и участвуют в процессе старения. Он пишет: «Любой фактор (генетический, иммунологический, метаболический, экологический или образ жизни), который повышает общий уровень окислительного стресса, вполне разумно может быть способствовать изменениям профиля семенной жидкости и последующим паттернам смертности. Общая гипотеза окислительного стресса также согласуется с наблюдением, что уровень циркулирующих антиоксидантов обычно выше у женщин, чем у мужчин, так же как их теломеры обычно длиннее».

РАЗДЕЛ 4. НОВОЕ РУКОВОДСТВО ВОЗ ПО БЕСПЛОДИЮ.

В ноябре 2025 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые опубликовала международное руководство по профилактике, диагностике и лечению бесплодия. Документ включает 40 рекомендаций, призванных стандартизировать подходы к оценке репродуктивного здоровья, выбору диагностических тестов и тактике лечения как у женщин, так и у мужчин [9].

За последние несколько десятилетий в сфере охраны репродуктивного здоровья, включая планирование семьи, а также в области вспомогательных репродуктивных технологий был достигнут значительный прогресс. В глобальном масштабе каждый шестой человек в течение жизни сталкивается с проблемой бесплодия. Однако во многих странах профилактика, диагностика и лечение бесплодия не включены в политику здравоохранения, финансирование и услуги, а во многих странах нет национальных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению бесплодия.

Руководство было разработано в соответствии с методическими указаниями ВОЗ по разработке руководств. Была сформирована группа по разработке руководства, в которую вошли специалисты из разных областей медицины, а также политики, научные сотрудники, специалисты по внедрению и представители групп пациентов (n=30). Эта группа разработчиков определила приоритетные вопросы, на которые необходимо ответить в руководстве.

Для составления рекомендаций были проведены новые систематические обзоры или обновлены существующие. Для оценки достоверности фактических данных и разработки рекомендаций использовался подход GRADE. Группа по разработке рекомендаций интерпретировала фактические данные и выносила суждения о балансе между пользой и вредом (включая ценности пациентов), а также о затратах, осуществимости, приемлемости и справедливости. Рекомендации были составлены группой внешних экспертов, состоящей из 30 человек, и одобрены ВОЗ.

В руководстве содержатся рекомендации по ведению пациентов с бесплодием (n=6), в том числе по (i) назначению анализов, (ii) общению с пациентами и парами с бесплодием, (iii) принятию решений о лечении, (iv) клиническому наблюдению и (v) документированию результатов лечения. Что касается профилактики, в руководстве содержатся рекомендации по предоставлению информации о фертильности и бесплодии (n=1) и снижению риска бесплодия, связанного с инфекциями, передающимися

половым путем (n=1), факторами образа жизни (n=1) и употреблением табака (n=1). Что касается диагностики, в руководстве содержатся рекомендации по диагностике бесплодия, вызванного нарушением овуляции (n=3), непроходимостью маточных труб (n=1) или аномалиями полости матки (n=5) у женщин. Для мужчин в руководстве приведены рекомендации относительно того, когда следует повторно сдать анализ спермы (n=2). Также включена рекомендация по диагностике необъяснимого бесплодия (n=1). Что касается лечения, в руководстве приведены рекомендации по лечению синдрома поликистозных яичников (n=6), непроходимости маточных труб (n=5), внутриматочных перегородок (n=1), варикоцеле (n=4) и необъяснимого бесплодия (n=6).

Ограничения, причины для осторожности

Рекомендации не охватывают все аспекты лечения бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий, но в последующих изданиях руководства сфера применения рекомендаций будет расширена.

Далее хотелось бы представить ключевые положения рекомендаций.

Диагностика бесплодия

Для женщин без патологий в анамнезе и при нормальном физикальном осмотре подтверждение овуляции рекомендуется проводить посредством определения уровня сывоточного прогестерона в середине лютеиновой фазы, а не с помощью ультразвукового исследования. При выявлении низкого уровня прогестерона необходимо провести повторное измерение для исключения лабораторных ошибок.

При подозрении на ановуляцию или олигоовуляцию рекомендовано исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, включая фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны. При необходимости дополнительно оценивают уровни эстрадиола, тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина.

Для оценки проходимости маточных труб ВОЗ рекомендует использовать гистеросальпингографию или гистеросальпингосонографию. При подозрении на патологию полости матки предпочтение отдается соногистерографии с инфузией физиологического раствора.

У мужчин с аномальной спермограммой рекомендуется повторный анализ спермы через 11 недель для подтверждения результатов. При нормальных показателях повторное исследование не требуется.

Диагноз «бесплодие неясного генеза» устанавливается при отсутствии беременности в течение 12 месяцев при подтвержденной овуляции, проходимых маточных трубах, нормальной спермограмме и отсутствии выявленной патологии у обоих партнеров.

Лечение бесплодия

Для женщин с овуляторной дисфункцией на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) ВОЗ рекомендует использовать летрозол в качестве препарата

первой линии, а не кломифен цитрат или метформин. При неэффективности пероральной терапии следующим шагом являются гонадотропины. Если и они не приводят к желаемому результату, следует рассмотреть возможность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

У женщин с непроходимостью маточных труб тактика лечения зависит от возраста и степени поражения:

- пациенткам младше 35 лет с легкими или умеренными нарушениями проходимости рекомендуется хирургическое вмешательство с последующим годом попыток естественного зачатия;
- при тяжелой трубной патологии у женщин младше 35 лет, а также при любых нарушениях проходимости у женщин старше 35 лет ВОЗ рекомендует сразу переходить к ЭКО.

Для мужчин с клиническим варикоцеле и выявленными отклонениями в параметрах спермы предлагается активное лечение — хирургическое или радиологическое — вместо выжидательной тактики, особенно если пара не планирует использовать вспомогательные репродуктивные технологии в ближайшее время.

ВОЗ призывает страны включить помощь при бесплодии в национальные стратегии охраны здоровья и сделать ее доступной для всех. Эксперты подчеркивают, что

лечение бесплодия не должно оставаться привилегией для узкого круга, а должно быть частью базовой медицинской помощи.

Организация рекомендует внедрять информацию о фертильности, влиянии возраста и факторах риска в школьные программы и в систему первичного здравоохранения. Также ВОЗ подчеркивает важность обеспечения постоянного доступа к психосоциальной поддержке для всех людей и пар, сталкивающихся с бесплодием.

Ожидается, что следующие версии руководства будут расширены и включают рекомендации по сохранению фертильности, а также по влиянию хронических заболеваний на репродуктивное здоровье. ВОЗ призывает страны адаптировать международные рекомендации к местным условиям и систематически контролировать их выполнение.

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. Esteves SC. Refining assisted reproductive technology strategy in nonobstructive azoospermia: synchrony, sperm quality, and oocyte availability. *Fertil Steril*. 2025 Sep;124(3):445-447. doi: 10.1016/j.fertnstert.2025.05.171. Epub 2025 May 31. PMID: 40456435.
2. Gingold JA, Wu H, Lieman H, Singh M, Jindal S. Increasing endometrial thickness up to 12 mm is associated with increased odds of live birth among fresh and frozen-thawed autologous transfers with or without preimplantation genetic testing. *Fertil Steril*. 2025 Sep;124(3):478-486. doi: 10.1016/j.fertnstert.2025.04.032. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40306566.
3. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril*. 2022;117(4):792-800. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.025>
4. Alonso-Mayo C, Kohls G, Santos-Ribeiro S, Soares SR, Garcia-Velasco JA. Modified natural cycle allows a window of 7 days for frozen embryo transfer planning. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(1):103774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103774>
5. Altmäe S, Rodríguez-Santisteban A. Emerging targets for advancing endometrial therapeutics. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(4):104785. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104785>
6. Schoyer KD, Rydze RT, Gunderson SJ. Endometrial thickness: should we have a new threshold? *Fertil Steril*. 2025;124(3):448-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.05.169>
7. Priskorn L, Lindahl-Jacobsen R, Jensen TK, Holmboe SA, Hansen LS, et al. Semen quality and lifespan: a study of 78 284 men followed for up to 50 years. *Hum Reprod*. 2025;40(4):730-738. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf023>
8. Better semen quality is linked to men living longer. Written by Laura Rossignoli. Mar, 2025/ <https://www.focusonreproduction.eu/press-releases/better-semen-quality-is-linked-to-men-living-longer/>
9. World Health Organisation Guideline Development Group for Infertility; Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, Kennedy R, Farquhar C, et al. Recommendations from the WHO guideline for the prevention, diagnosis, and treatment of infertility†. *Hum Reprod*. 2025;deaf212. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf212>

Рукопись получена: 21.12.2025. Одобрена к публикации: 21.12.2025. Опубликовано online: 31.12.2025

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 9 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №4. — С.5-9. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12783>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 9. 2025;4(4):XXX-XXX. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(4):5-9. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12783>

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Ю.С. Евсеева^{1*}, Ю.С. Абсатарова¹, Ю.А. Алейникова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Р.К. Михеев¹

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

Функциональные расстройства менструального цикла охватывают широкий спектр нарушений регулярности, длительности и объема менструаций при отсутствии органической патологии. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании этиологических факторов, диагностических критериев и терапевтических подходов при данных состояниях. Основу патогенеза составляет нарушение координированной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, в функционировании которой ключевое значение имеют kisspeptin, гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), гонадотропины и половые стероиды.

Особое внимание в современной литературе уделяется нейропептидному контролю секреции ГнРГ, в частности роли kisspeptina и нейрокина В, изменения экспрессии которых лежат в основе гипоталамической аменореи. Существенное влияние на менструальную функцию оказывает дефицит энергии, связанный с интенсивными физическими нагрузками, который характерен для спортсменок и может приводить к функциональной аменорее. Хронический стресс, ассоциированный с повышением уровня кортизола, может опосредованно нарушать нейроэндокринные механизмы регуляции на различных уровнях.

Пандемия COVID-19 рассматривается как дополнительный фактор, ассоциированный с нарушениями менструальной функции, что обусловлено как предполагаемым прямым повреждением тканей органов репродуктивной системы, так и опосредованными стресс-индуцированными и иммунными механизмами. Возрастающий научный интерес вызывает влияние экологических условий, включая загрязнение окружающей среды и воздействие эндокринных дизрапторов, которые все чаще признаются значимыми патогенетическими детерминантами нарушений менструального ритма.

Настоящий обзор обобщает актуальные сведения о механизмах гормональной дисрегуляции, роли внешних и внутренних триггеров, вирусных агентов, а также о новых и актуальных диагностических и терапевтических подходах в ведении пациенток с функциональными расстройствами, в том числе с использованием возможностей растительных компонентов и микроэлементов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная гипоталамическая аменорея; kisspeptin; спорт; депрессия; COVID-19.

FUNCTIONAL AND STRESS-RELATED MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

© Yulia S. Evseeva^{1*}, Yulia S. Absatarova¹, Yulia A. Aleynikova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Robert K. Mikheev¹

¹Endocrinology Research Centre Russia, Moscow, Russia

²Russian University of medicine, Moscow, Russia

Functional menstrual disorders encompass a broad spectrum of abnormalities in the regularity, duration, and volume of menstrual bleeding in the absence of organic pathology. Over the past decades, substantial progress has been made in understanding the etiological factors, diagnostic criteria, and therapeutic strategies associated with these conditions. The pathogenesis is primarily linked to dysfunction of the hypothalamic–pituitary–ovarian (HPO) axis, in which key regulatory roles are played by kisspeptin, gonadotropin-releasing hormone (GnRH), gonadotropins, and sex steroids.

Contemporary literature places particular emphasis on the neuropeptidergic regulation of GnRH secretion, notably the roles of kisspeptin and neurokinin B, whose impaired expression is implicated in the development of hypothalamic amenorrhea. Lifestyle-related factors exert a significant influence on menstrual function — energy deficiency resulting from intensive physical activity, common among athletes, may lead to secondary amenorrhea. Chronic psychological stress, associated with elevated cortisol levels, can indirectly disrupt neuroendocrine regulatory mechanisms at multiple levels.

The COVID-19 pandemic is considered an additional factor associated with menstrual disturbances, attributed to both the presumed direct damage to reproductive tissues and indirect effects mediated by stress-related and immune-driven pathophysiological mechanisms. Environmental exposures, including air pollution and endocrine-disrupting chemicals, are also gaining attention as relevant contributors to menstrual rhythm disturbances.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



This review summarizes current knowledge on hormonal dysregulation mechanisms, the influence of internal and external triggers, viral agents, and emerging diagnostic and therapeutic approaches for managing patients with functional menstrual disorders, including the use of a complex of plant components and microelements Time Factor, the composition of which is aimed at correcting the functioning of the hypothalamic-pituitary axis in case of non-organic disorders of the menstrual cycle.

KEYWORDS: functional hypothalamic amenorrhea; kisspeptin; sport; depression; COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения менструального цикла (НМЦ) широко распространены среди женщин репродуктивного возраста и оказывают значительное влияние на физическое здоровье, психоэмоциональное состояние и фертильность. К ним относят аменорею, олигоменорею, обильные менструальные и аномальные маточные кровотечения, возникающие вследствие эндокринных нарушений, стресса, колебаний массы тела или чрезмерных физических нагрузок [1, 2].

Циклические изменения в женской репродуктивной системе находятся под контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, в регуляции которой ключевое значение имеет скоординированное взаимодействие гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также половых стероидов. Недавние исследования подчеркивают значимую роль ксипептина и нейрокина В в координации нейросекреторной активности ГнРГ-нейронов, нарушенной при функциональной гипоталамической аменорее (ФГА) [3]. В свою очередь, неправильное соотношение уровня эстрогенов и прогестерона может приводить к ановуляции и структурно-функциональным изменениям эндометрия.

Современные научные публикации подтверждают, что питание, стресс и физическая активность существенно влияют на регулярность менструального цикла [4]. В частности, энергетический дефицит, типичный для спортсменок и возникающий вследствие хронического ограничения калорийности питания и чрезмерных тренировок, подавляет секрецию ГнРГ и приводит к развитию ФГА — состояния, при котором организм «экономит» энергию за счет угнетения репродуктивной функции [5].

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на хронический стресс сопровождается повышением уровня кортизола, способного подавлять выработку гонадотропинов и вызывать расстройства цикла [6]. Психоэмоциональный стресс, нарушение сна и воздействие неблагоприятных экологических факторов также могут способствовать развитию НМЦ.

В последние годы установлено, что пандемия COVID-19 была дополнительным фактором риска нарушений овариально-менструальной функции. Это связано как с прямым воздействием вируса SARS-CoV-2 на ткани репродуктивной системы, так и с опосредованными механизмами, включающими стресс-индуцированное угнетение нейроэндокринной регуляции [7].

Регулярность менструального цикла — это чувствительный показатель женского здоровья, изменения которого могут быть обусловлены воздействием загрязнителей воздуха и химических соединений, нарушающих работу эндокринной системы. Имеющиеся данные демонстрируют связь между влиянием твердых частиц,

оксидов азота и серы, перфторалкильных соединений, фталатов и пестицидов с изменениями продолжительности и регулярности цикла. Несмотря на накопленные доказательства, неоднозначность полученных результатов подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Целью настоящего обзора является анализ последних достижений в изучении функциональных нарушений, их этиологии, патогенеза и диагностики.

СПОРТ, ДИЕТА И СТРЕСС — «ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ШТОРМ» КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМНОРЕИ

ФГА — это сложная нейроэндокринопатия, обусловленная подавлением активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и характеризующаяся аменореей и гипоестрогенией. Этиологическая природа состояния отражена в названии: ФГА не связана со структурными изменениями гипоталамуса и представляет собой обратимое нарушение, возникающее на фоне энергетического дефицита, чрезмерной физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса [8]. При устранении провоцирующих факторов менструальная функция как правило восстанавливается.

Ключевым патофизиологическим механизмом ановуляции при ФГА является снижение частоты импульсной секреции ГнРГ, что сопровождается уменьшением концентрации гонадотропинов и далее — снижением уровня эстрогенов, при этом первичное патогенетическое звено локализуется на супрагипоталамическом уровне [9]. Ксипептин, синтезируемый нейронами, коэкспрессирующими еще и нейрокин В, и динорфин (KNDу-нейроны), осуществляет контроль над активностью ГнРГ-нейронов. Установлено, что при стрессовых воздействиях уровень ксипептина снижается, что сопровождается уменьшением продукции ЛГ [10]. На экспериментальных моделях животных подтверждается значимость взаимодействий между ксипептином и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) в регуляции нейросекреторной активности ГнРГ-нейронов. В условиях стресса повышение уровня кортизола приводит к активации глюкокортикоидных рецепторов в структурах лимбической системы, что стимулирует продукцию ГАМК. Последняя оказывает ингибирующее воздействие на KNDу-нейроны, контролирующие секрецию ГнРГ [9, 11].

Среди основных триггеров, способствующих развитию гипоталамической аменореи, выделяют хронический стресс, интенсивные физические нагрузки, дефицит массы тела и психологические расстройства. Описываемая нозология представляет собой одно из наиболее распространенных гинекологических расстройств наряду с синдромом поликистозных яичников. Согласно

статистическим данным, ФГА является причиной 20–35% случаев вторичной аменореи и 3% — первичной [12]. Более поздние исследования подтверждают, что эта патология составляет треть всех случаев вторичной аменореи у пациенток репродуктивного возраста [13, 14].

У женщин, подвергающихся интенсивным физическим тренировкам, риск развития ФГА существенно возрастает, поскольку сочетание высокой двигательной активности и дефицита массы тела оказывает синергетическое влияние на гипоталамо-гипофизарную регуляцию. Следует отметить, что при чрезмерных нагрузках в условиях гипокалорийной диеты отмечается выраженное снижение уровня лептина, что ведет к подавлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Дефицит лептина ингибирует секрецию ксипептина в инфундибулярном ядре гипоталамуса, что ведет к уменьшению выброса ГнРГ. В результате снижается секреция гонадотропинов передней долей гипофиза, что вызывает гипогонадотропный гипогонадизм [15], клинически проявляющийся олиго- и аменореей у женщин, снижением либидо, бесплодием и снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [16].

Особенно актуальна проблема НМЦ в танцах, балете и различных видах гимнастики, в которых, согласно сложившейся практике, существуют очень строгие требования к весу. Раннее начало интенсивных тренировок у девочек, занимающихся балетом, значительно задерживает время наступления менархе и увеличивает распространенность таких нарушений, как олигоменорея и аменорея [17]. Распространенность ФГА также высока в беговых видах спорта. НМЦ, по разным данным, наблюдаются у 60% спортсменок, участвующих в беге на средние и длинные дистанции [18], в то время как у спринтеров частота заболевания составляет 23–24% [19]. В одном из проспективных когортных исследований был проведен комплексный анализ состояния женской половой системы и композиционного состава тела у 43 девочек 11–17 лет, профессионально занимающихся художественной гимнастикой. При сравнении с контрольной группой у 50% гимнасток отмечался нерегулярный цикл, нарушение его длительности, обильности кровотечений, болезненность. По результатам биоимпедансометрии, у 30% участниц было выявлено снижение МПКТ, у 10% — снижение скелетно-мышечной массы, что является неблагоприятным признаком остеопороза и низкотравматичных переломов [20]. Среди недавних исследований, посвященных влиянию интенсивных физических нагрузок на репродуктивное здоровье, выделяется работа команды ученых под руководством Liu Z., в которой установлена значимая корреляция между составом тела и менструальной функцией у девочек-подростков, профессионально занимающихся хореографией. У 29 спортсменок (22,1% от общей выборки) была диагностирована вторичная аменорея, при этом у них зафиксирован более низкий процент жировой ткани по сравнению с танцовщицами, имеющими регулярный менструальный цикл [21].

В современных условиях популяризации фитнес-культуры и повышенного внимания женского населения к коррекции фигуры НМЦ могут манифестировать не только у профессиональных спортсменок. Для профилактики энергетического дефицита рекоменду-

ются дозированные физические нагрузки и соблюдение принципов сбалансированного питания с адекватной калорийностью. При сборе анамнеза у пациентки с НМЦ необходимо уделить внимание особенностям питания, динамике веса, характеру и интенсивности тренировочного режима [8].

Известно, что любое стрессовое влияние запускает комплексную физиологическую реакцию, вовлекающую нервную, эндокринную и иммунную системы. Ключевыми элементами стресс-ответа выступают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и симпатическая нервная система. Активация последней стимулирует секрецию катехоламинов (норадреналина и адреналина) мозговым веществом надпочечников, что приводит к развитию адаптивного механизма, направленного на обеспечение выживания организма при потенциальной угрозе [22]. Угнетение репродуктивной функции в условиях острого или хронического стресса в виде снижения активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси представляет собой эволюционно сформированный физиологический механизм, обеспечивающий защиту женского организма от рисков, связанных с гестацией в неблагоприятных условиях [23].

Клинические случаи стресс-индуцированных НМЦ, в частности аменореи, были зафиксированы в период Великой Отечественной Войны среди жительниц блокадного Ленинграда. Это явление, обозначаемое в литературе как «военная аменорея», получило детальное описание в работах ведущих советских акушеров-гинекологов, включая профессоров К.Н. Рабиновича и К.К. Скробанского. В тот период патогенез стойкого отсутствия менструаций объясняли развитием гипогонадотропной дисфункции гипофизарной системы, обусловленной триадой патогенных факторов: алиментарной дистрофией, гипотермией и хроническим психоэмоциональным стрессом. Согласно наблюдениям, в 80% случаев НМЦ, возникшие в период военных действий, были обратимыми и регрессировали после восстановления нормальных условий жизни [24]. Несмотря на наличие корреляции между стрессовым воздействием у женщин с НМЦ, клинически значимый порог, при котором стресс-ответ приводит к менструальной дисфункции, остается трудноопределимым. Это обусловлено генетической предрасположенностью и вариабельностью индивидуальных психобиологических реакций, способных потенцировать негативное влияние стрессоров на репродуктивную систему [25, 26].

Психопатологические характеристики пациенток с ФГА играют ключевую роль в патогенезе, динамике и прогнозе заболевания [27]. Так, при анализе психического состояния женщин с аменореей определены характерные черты личности: эмоциональная неустойчивость, перфекционизм и отождествление с социальными нормами. Полученные данные обосновывают необходимость обязательного включения когнитивной поведенческой терапии в схему ведения больных с длительным отсутствием менструаций [28].

Анализ характера питания и диагностика нарушений пищевого поведения у пациенток с ФГА показали значимую роль алиментарного дефицита и энергетического дисбаланса в патогенезе этого состояния. Оценка эффективности персонализированной диетологической

коррекции, направленной на восполнение энергозатрат, продемонстрировала восстановление менструальной функции в 43,7% случаев. Таким образом, подтверждена необходимость нутриционной поддержки в комплексном лечении гипоталамической аменореи в рамках мультидисциплинарного подхода [29].

Одним из способов коррекции дефицита витаминов и микроэлементов у определенных категорий пациентов стали минерально-растительные комплексы — биологически активные добавки (БАД). Их назначение становится патогенетически оправданным, когда еще нет серьезных эндокринных нарушений, приводящих к развитию гипогонадотропного гипогонадизма, и, соответственно, нет показаний для назначения гормональных препаратов, при этом пациентка уже обращает внимание на изменение характера менструального цикла. Одним из таких негормональных средств коррекции НМЦ как функционального (на фоне тренировок или гипокалорийной диеты), так и стрессового характера, является витаминно-минеральный комплекс для циклической витаминотерапии с дополнительно включенными растительными компонентами, усиливающими терапевтический эффект. В его состав входят: витамин Е, рутин, железо, фолиевая кислота, глютаминовая кислота, гингеролы (капсулы для 1-й фазы цикла) и витамин С, магний, цинк, индол-3-карбинол, экстракт корня дудника, экстракт плодов витекса священного (капсулы для 2-й фазы цикла), формируя 28-дневный менструальный цикл. Циклический режим дозирования обозначает, что компоненты принимаются по определенной схеме в зависимости от дня цикла. Интересно отметить, что БАД можно принимать в том числе при аменорее по той же схеме: капсулы бежевого цвета — в течение 14 дней, а далее — капсулы розового цвета в течение еще 14 дней. Компоненты 1-й половины комплекса позволяют нормализовать менструальную реакцию и улучшить регенерацию эндометрия, а также восстановить адекватную работу гипоталамо-гипофизарной оси, потенцируя овуляторную функцию, а во 2-ю половину — наладить рецепторную чувствительность слизистой оболочки матки, обеспечивая полноценную имплантацию при планировании беременности, параллельно оказывая мягкий дофаминергический и расслабляющий эффект, тем самым снижая выраженность предменструального синдрома в лютеиновой фазе [30].

Отдельного внимания заслуживают растительные компоненты. *Экстракт корня имбиря*, содержащий гингеролы, известен своим противовоспалительным, спазмолитическим и противорвотным эффектом. Данный компонент поможет снизить выраженность дисменореи, тошноты и рвоты в первой фазе цикла [31, 32]. Начальная стадия НМЦ характеризуется в первую очередь падением уровня прогестерона. *Экстракт корня дудника и плодов витекса священного* являются важными прогестаген-модулирующими составляющими [33, 34]. *Витекс* дополнительно обладает дофаминергической активностью, регулируя работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а это в свою очередь снижает выброс пролактина, известного гормона стресса. Таким образом, купируются различные проявления предменструального синдрома, в том числе болевые, а также формируется устойчивая по продолжительности лютеиновая фаза [34, 35].

Эффективность БАДа была оценена в клинических исследованиях [30, 36]. В одной из работ 34 участницы 16–28 лет с олиго-аменореей и ановуляцией или аномальными маточными кровотечениями неорганического генеза без сопутствующей экстрагенитальной патологии как провокатора НМЦ получали его на протяжении 3–6 месяцев [30]. В процессе скрининга значимых гормональных нарушений у них выявлено не было, однако 74% больных предъявляли жалобы на отсутствие наступления беременности, главной причиной которого была ановуляция (трубно-перитонеальный и мужской факторы бесплодия были исключены). В протоколе оценили характер вегетативных симптомов, динамику менструального цикла, а также наличие овуляции после курса лечения. Уже к концу 1-го месяца применения данного БАДа 35% участниц отметили улучшение самочувствия и купирование вегетативных жалоб, а через 6 месяцев 91,6% женщин, при этом при последующем динамическом наблюдении через 3 месяца у пациенток, прошедших полный курс терапии, эффект сохранялся. Аналогичный результат был зафиксирован в отношении восстановления менструального цикла: у 44% больных отмечено купирование НМЦ, а у 6 из них наступила беременность (при ее подтверждении комплекс был сразу отменен). Таким образом, только при проведении коррекции дефицитных состояний с помощью витаминно-минерального комплекса удалось получить значимый результат без дополнительного назначения гормональных препаратов, которые могут еще больше блокировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и при этом имеют определенные противопоказания и побочные эффекты, снижающие комплаентность пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ФГА

Диагноз «ФГА» устанавливается на основании оценки анамнестических данных, включающих наличие провоцирующих факторов (психосоциальный стресс, интенсивные физические нагрузки, дефицит массы тела), а также результатов лабораторного обследования: сниженные уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола при обязательном исключении других возможных причин аменореи. Особенно чувствительным биомаркером считается уровень ЛГ, который при ФГА, как правило, составляет менее 3 МЕ/л [37]. В ряде случаев проводится инструментальная диагностика, включающая ультразвуковое исследование органов малого таза и магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Функционирование гипоталамо-гипофизарной системы находится под влиянием множества метаболических факторов, включая состояние кровообращения, липидный обмен и общий энергетический статус организма. При дефиците энергии отмечается снижение уровня лептина — гормона, продуцируемого адипоцитами, — что ведет к угнетению активности кисспептиновой системы и, как следствие, к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В то же время физиологическая роль лептина в поддержании менструальной функции не ограничивается лишь его корреляцией с количеством жировой ткани. На основании данных, представленных в исследовании Luo и соавт., можно сделать вывод, что

лептин и кисспептиновая система тесно взаимодействуют в регуляции репродуктивной функции, особенно в условиях отрицательного энергетического баланса. Авторы показали, что 72-часовое голодание у самок крыс приводит к снижению массы тела, уровня лептина, а также экспрессии генов *Kiss1*, *Kiss1r* и *GnRH*, что сопровождается уменьшением уровней ЛГ и ФСГ [38].

Нервная анорексия, как одна из причин ФГА, характеризуется выраженным энергетическим дефицитом, сопровождающимся снижением массы тела, алиментарными расстройствами и нейроэндокринными нарушениями. Вопрос прогностических критериев восстановления менструального цикла при этом состоянии остается актуальным в клинической практике. В систематическом обзоре и метаанализе Traboulsi и соавт. (2019 г.) изучены данные 7 исследований с участием 366 женщин с нервной анорексией, у которых удалось достичь нормализации веса. Целью работы было определить прогностическую ценность процента жировой ткани (ЖТ) для возобновления менструации. Установлено, что у пациенток с регулярным циклом процент ЖТ был выше на 3,74 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,26–5,22), при этом каждое увеличение жировой массы на 1% усиливало вероятность восстановления менструаций на 15–20%. Минимальным прогностическим порогом возобновления регулярной репродуктивной функции авторы обозначили долю ЖТ около 21%. Полученные данные подчеркивают клиническую значимость оценки состава тела наряду с индексом массы тела (ИМТ) при ведении пациенток с ФГА на фоне пищевых ограничений [39].

В недавней работе Cacciatore и соавт. описали характеристики 114 женщин с анорексией, проходивших стационарную и амбулаторную реабилитацию, с целью выявления факторов, влияющих на развитие и разрешение ФГА. Пациентки были распределены на две группы: с восстановившейся менструацией и с устойчивой аменореей. Установлено, что ИМТ сам по себе не является надежным предиктором восстановления цикла: у части больных с перманентной ФГА ИМТ был выше, чем у тех, у кого менструации возобновились. Ключевым прогностическим фактором оказалась исходная масса тела, при которой развилась аменорея. Авторы отмечают, что функциональная аменорея имеет мультифакторную природу, а ее исход определяется не столько колебаниями массы тела, сколько индивидуальными нейроэндокринными, психологическими и метаболическими особенностями [40].

Дополнительным маркером энергетического дефицита является повышение уровня соматотропного гормона на фоне сниженной концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), что нарушает костный метаболизм. ИФР-1 действует синергично с половыми стероидами и участвует в поддержании здорового ремоделирования костной ткани. Согласно данным Mancini и соавт., у пациенток с ФГА сниженные уровни ИФР-1 коррелируют с уменьшением остеокальцина и снижением МПКТ [41]. Репродуктивная функция и костный метаболизм зависят как от состояния энергетического гомеостаза, так и от баланса гормонов, участвующих в регуляции питания и роста [42]. Несмотря на потенциальную обратимость, длительная аменорея, которая сопровождается гипозстрогенией, ассоциирована с рядом неблагоприят-

ных последствий, включая низкую МПКТ и повышенный риск низкотравматичных переломов. Даже после восстановления менструальной функции может сохраняться остеопения [43]. Хотя снижение МПКТ представляет собой отдаленную, но в то же время серьезную угрозу для здоровья, проведение денситометрии нецелесообразно всем женщинам с ФГА. Показаниями к обследованию являются отсутствие кровянистых выделений в течение 6 месяцев и более, значительная потеря массы тела или наличие в анамнезе переломов. Кроме того, у каждой третьей женщины с функциональной аменореей выявлена эндотелиальная дисфункция — системное нарушение, предшествующее развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Согласно систематическому обзору Tegg N. L и соавт., физически активные пациентки с ФГА демонстрируют достоверно сниженные показатели эндотелиальной функции (в частности, блокирование поток-зависимой вазодилатации) по сравнению с участницами с сохраненными менструациями и регулярной спортивной жизнью, а также повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [45].

В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространенности овуляторной дисфункции у женщин репродуктивного возраста. Одной из ключевых причин ановуляции у девушек остается ФГА. Поскольку такие пациентки требуют деликатного подхода, не нарушающего физиологические механизмы регуляции, все большее внимание привлекают методы, имитирующие естественные ритмы секреции ГнРГ. Согласно новейшему исследованию 2025 г., пульсирующее введение ГнРГ продемонстрировало сопоставимую эффективность индукции овуляции у пациенток с ФГА (21,5%) и врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом (22%). Эти данные подтверждают, что описанный метод следует рассматривать как возможную терапию при супрагипофизарных формах ановуляции, особенно в условиях, требующих максимально «естественной» стимуляции [46]. Вместе с тем необходимо учитывать психоэмоциональное состояние пациенток, поскольку даже при успешной медикаментозной коррекции нейроэндокринных нарушений и восстановлении овуляции достижение и благоприятное течение беременности требуют стабильного функционирования центральной нервной системы. Эмоциональное равновесие и адаптационные возможности организма являются важными факторами, определяющими репродуктивный потенциал и снижение риска неблагоприятных перинатальных последствий.

Несомненно, на фоне нарастающего психоэмоционального стресса, особенно среди более молодого населения, распространенность ФГА имеет тенденцию к увеличению. Реальная частота встречаемости этого состояния, вероятно, недооценивается из-за недостаточного внимания со стороны медицинского сообщества и частого маскирования симптомов при применении комбинированных оральных контрацептивов [47]. Отечественное исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», выявило высокую частоту сопутствующих психических расстройств (расстройства пищевого поведения, тревожные и аффективные

состояния), а также типичные метаболические нарушения (гиполептинемия, снижение индекса жировой массы), ингибирующие гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось [48]. Эти публикации подчеркивают необходимость комплексного междисциплинарного подхода к диагностике и ведению пациенток с ФГА, включающего раннее выявление психических нарушений, коррекцию пищевого поведения и восстановление метаболического гомеостаза. Дополнительно требуется проведение масштабных эпидемиологических исследований, направленных на уточнение истинной распространенности ФГА и изучение ее долгосрочных последствий для здоровья.

ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРАПТОРЫ: НЕВИДИМАЯ УГРОЗА ИЛИ КЛЮЧ К РАЗГДКЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ?

Воздействие факторов окружающей среды, в частности атмосферных загрязняющих веществ и химических соединений, обладающих свойствами эндокринных дизрапторов (ЭД), представляет собой значимую и все более актуальную угрозу для женского репродуктивного здоровья. Эти молекулы, широко распространенные в промышленной, бытовой и сельскохозяйственной среде, обладают способностью вмешиваться в тонкие механизмы гормональной регуляции, нарушая сигнальные пути, чувствительные к половым стероидам, и модулируя активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Устойчивость ЭД к метаболизму и их накопление в организме обуславливают длительное и кумулятивное воздействие, которое может приводить к изменению менструального цикла, а также способствовать развитию функциональных нарушений овариальной и центральной регуляции репродуктивной функции [49].

В масштабном когортном исследовании S. Mahalingaiah и соавт., охватившем 34 832 женщины, была установлена связь между воздействием в подростковом возрасте мелкодисперсных твердых частиц (ТЧ) из загрязненного воздуха и риском развития НМЦ. ТЧ состоят из множества различных химикатов и характеризуются определенным диаметром (до 50 микрон). Установлено, что каждая дополнительная экспозиция к $ТЧ \leq 2,5$ микрон в диапазоне 10–15 $мкг/м^3$ ассоциировалась с умеренным повышением риска: отношение шансов (ОШ) = 1,08 (95% ДИ: 1,03–1,14) для временных НМЦ, ОШ = 1,08 (95% ДИ: 1,02–1,15) для стойких и ОШ = 1,10 (95% ДИ: 0,98–1,25) при НМЦ в сочетании с признаками гиперандрогении (угревая сыпь и/или гирсутизм) [50]. Полученные данные подчеркивают возможную роль атмосферных загрязнителей в формировании репродуктивных нарушений в уязвимые периоды полового созревания.

Не менее интересной работой является исследование Georgis-Allemann и соавт., в котором они оценили связь влияния кратковременного воздействия атмосферных загрязнителей — диоксида азота (NO_2) и взвешенных частиц PM_{10} (с аэродинамическим диаметром ≤ 10 мкм) — на продолжительность фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла у 184 женщин. Экспозиция оценивалась за 30 дней до начала цикла с использованием модели атмосферного рассеивания и данных стационарных мониторинговых станций. Показано, что повышение концентрации NO_2 на 10 $мкг/м^3$

ассоциировалось с удлинением фолликулярной фазы на 0,7 дня (95% ДИ: 0,2–1,3), а аналогичное увеличение уровня PM_{10} — на 1,6 дня (95% ДИ: 0,3–2,9). При этом длительность лютеиновой фазы и менструального цикла значимо не изменилась, что свидетельствует о способности атмосферных загрязнителей оказывать влияние на овариальную регуляцию, особенно на процесс фолликулогенеза [51].

Примечательны работы, демонстрирующие связь ЭД и НМЦ, хотя выборки небольшие. Например, в проспективном исследовании W. Zhou и соавт. была проанализирована ассоциация между концентрацией пер- и полифторалкильных веществ (PFAS) в плазме и характеристиками менструального цикла у женщин, планирующих беременность. PFAS — это устойчивые синтетические соединения, широко применяемые в промышленности и быту, например, в водо- и жиростойких покрытиях, антипригарной посуде, упаковке продуктов и огнестойких материалах. Авторы выявили, что повышенный уровень отдельных PFAS, в частности перфтороктановой кислоты и перфторгексансульфоната, связан с увеличением продолжительности менструального цикла [52]. В исследовании под руководством P.P. Howards (2019 г.), проведенном в рамках регистра «Michigan PBB», было установлено, что у женщин, подвергшихся воздействию полибромированных бифенилов (PBB) в детском возрасте через потребление загрязненных сельскохозяйственных продуктов, отмечена связь уровня PBB в сыворотке и изменений менструальной функции. Повышенная концентрация PBB коррелировала со снижением эстрона-3-глюкуронида в течение всего цикла, ФСГ в ранней фолликулярной фазе, а также прегнандиол-3-глюкуронида в лютеиновой фазе, что может свидетельствовать о нарушении овариального стероидогенеза [53]. Однако ограничениями данной работы являются небольшой объем выборки, длительный интервал между экспозицией и наблюдением и неполный контроль вмешивающихся факторов. Тем не менее полученные результаты указывают на потенциальное влияние PBB как стойких ЭД, способных оказывать отсроченное воздействие на репродуктивную функцию.

Продолжает расти интерес к влиянию галогенсодержащих органических соединений на женское здоровье. В одном из недавних исследований сообщалось, что у латиноамериканских подростков, подвергавшихся воздействию различных классов пестицидов (включая пиретроиды, хлорорганические и фосфорорганические соединения), чаще отмечались удлиненные и нерегулярные менструальные циклы [54]. При этом важным ограничением методологии было то, что уровень воздействия определялся с помощью одноразового ношения браслетов, а это снижает точность оценки хронической экспозиции.

В публикации Ruiz-García и соавт. было рассмотрено возможное влияние n-гексана — летучего алифатического углеводорода, широко применяемого в производстве клеев, растворителей и лакокрасочной продукции, на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста, подвергающихся воздействию этого соединения [55]. Полученные результаты продемонстрировали, что у 79% участниц, работавших в условиях данной профессиональной вредности, наблюдались удлиненные

циклы (более 35 дней), тогда как в контрольной группе — лишь в 20% случаев ($p=0,007$). Авторы предполагают, что п-гексан может выступать в роли ЭД, вмешиваясь в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что, в свою очередь, приводит к НМЦ. Поэтому крайне важна оценка негативных репродуктивных последствий при профессиональном воздействии летучих органических соединений. В целом, совокупность имеющихся наблюдений свидетельствует о выраженном влиянии загрязнителей воздуха и эндокринно-активных химических агентов, на параметры менструального цикла, что обосновывает целесообразность продолжения исследований в данном направлении.

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ: ОТ КРАТКОСРОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДО ДОЛГОСРОЧНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Вирусные инфекции могут нарушать менструальный цикл через воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, провоцируя воспалительные и иммунные реакции. Например, коронавирусная инфекция (COVID-19) ассоциирована с задержками менструаций и усилением дисменореи, а вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — с хронической усталостью и дисфункцией нейроэндокринной регуляции [56].

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризовалась системным воздействием на организм человека, поражая практически все органы и ткани, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, пищеварительную и эндокринную системы [57]. В последнее время накапливаются убедительные данные о том, что женская половая система также входит в число мишеней при COVID-19. Показано, что вирус способен нарушать ее функцию как напрямую — за счет экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 в яичниках и эндометрии, — так и опосредованно, через генерализованную воспалительную реакцию, гормональные сбои и психоэмоциональное напряжение [58]. Сообщалось об изменениях продолжительности цикла, объема кровопотери, нерегулярных менструациях и усилении проявлений предменструального синдрома [59]. При тяжелом течении инфекции возможно развитие гипогонадотропного гипогонадизма, сопровождающегося аменореей или олигоменореей [60]. Дополнительными факторами, способствующими дисфункции, являются изоляция, снижение физической активности и нарушение пищевого поведения. Была выявлена связь между вакцинацией против COVID-19 и временными изменениями длительности цикла, объемом выделений и выраженностью болевого синдрома. Систематический обзор и метаанализ подтвердили статистически значимые ассоциации между вакцинацией и НМЦ [61]. В кросс-секционном исследовании, проведенном в Китае, была проанализирована взаимосвязь между перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 и изменениями менструальных параметров у 1016 женщин. Пациентки с нарушениями ($n=530$) чаще были моложе, имели тяжелое течение инфекции и высокий уровень психоэмоционального напряжения: нервозность (22,6%), тревожность (34,9%), депрессию

(14,7%) и страх (10,8%). Выявленные закономерности указывают на комплексное воздействие SARS-CoV-2 на женское репродуктивное здоровье, включая как соматические, так и психогенные механизмы [62].

В похожей работе, проведенной среди 869 китайок с нерегулярными менструациями, авторы также изучали влияние инфекции SARS-CoV-2 на менструальные характеристики. В отличие от предыдущего исследования, были включены пациентки, уже имевшие НМЦ до заражения, что позволило более точно оценить изменения, вызванные именно вирусной инфекцией. Пациентки были разделены на группу с нарушениями цикла после инфекции ($n=442$) и контрольную группу ($n=427$). Наиболее часто наблюдались удлинение цикла (19,7%) и снижение объема кровопотери (14,0%). Нарушения были ассоциированы с наличием хронических заболеваний, неполной вакцинацией, большим количеством симптомов и тяжелым течением COVID-19, включая более длительную лихорадку [63].

В систематическом обзоре и метаанализе Al Shahrani и соавт. (2024 г.) проанализированы данные из 11 исследований с участием 26 283 женщин, которые получили вакцинацию против COVID-19. Результаты показали, что: 27,3% столкнулись с удлиненной или укороченной продолжительностью цикла, 22,1% — с усилившейся дисменореей, 16,0% — с нерегулярным циклом, 11,7% — с обильным кровотечением и 5,5% — с опсоменореей. Авторы указывают, что изменения менструального цикла могут быть обусловлены не только самой инфекцией SARS-CoV-2, но и иммунным ответом на вакцинацию (активация воспалительных цитокинов), временным гормональным дисбалансом вследствие воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, а также психоэмоциональными факторами, такими как стресс и тревожность в период вакцинации [64]. Хотя эти нарушения, как правило, обратимы, менструальный цикл следует рассматривать как чувствительный индикатор общего состояния женского здоровья. Помимо функциональных изменений, широко описываемых в связи с инфекцией SARS-CoV-2, в литературе представлен клинический случай 27-летней девушки с манифестацией преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), возникшей в остром периоде COVID-19. Согласно сообщению Руса и соавт., заболевание у пациентки протекало с умеренно выраженными респираторными симптомами, однако спустя несколько недель после постановки диагноза коронавирусной инфекции были зафиксированы: аменорея, стойкое повышение уровня гонадотропинов (ФСГ — 57,7 мЕД/мл, ЛГ — 26,21 мЕД/мл), снижение концентрации эстрадиола (10 пг/мл) и антимюллерова гормона (0,01 нг/мл), при этом отсутствовали типичные менопаузальные симптомы (приливы, потливость) [65]. Авторы предполагают, что развитие овариальной недостаточности могло быть обусловлено прямым повреждающим воздействием вируса на яичниковую ткань или иммунноопосредованным воспалительным ответом с последующим нарушением функции фолликулярного аппарата. Этот случай демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении развития репродуктивных нарушений на фоне или вскоре после перенесенной коронавирусной инфекции, особенно у женщин фертильного возраста.

Несмотря на то, что подавляющее большинство современных исследований сосредоточено на влиянии SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию, клинические наблюдения, связанные с другими вирусными агентами, заслуживают не меньшего внимания в контексте патогенеза овариальной недостаточности. Одним из таких случаев является работа Virant-Klun и Vogler, в которой описана пациентка с ПНЯ аутоиммунного генеза, вероятно, ассоциированной с латентной инфекцией ВЭБ [66]. У женщины с длительной аменореей и лабораторными признаками гипергонадотропного гипогонадизма были выявлены специфические антитела к ВЭБ, что указывало на хроническую или реактивированную форму инфекции. Хотя на момент обращения отсутствовали признаки острого инфекционного процесса, авторы предполагают, что вирус мог выступить в роли триггера аутоиммунного воспаления, направленного против овариальной ткани. Это соответствует известной способности ВЭБ вызывать поликлональную активацию В-лимфоцитов и продукцию аутоантител. Примечательно, что при культивировании резецированной яичниковой ткани *in vitro* удалось получить зрелые ооциты, что свидетельствует о частичной сохранности фолликулярного резерва и указывает на преимущественно иммунный механизм овариальной дисфункции. Авторы представленного выше клинического случая акцентируют внимание на вирусно-опосредованных аутоиммунных процессах в развитии ПНЯ и необходимости расширения исследований за пределы фокуса, ограниченного исключительно SARS-CoV-2. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания патофизиологических механизмов этих изменений и интеграции полученных данных в стратегии индивидуального консультирования и общественного здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НМЦ представляют собой значимую клиническую проблему, затрагивающую не только репродуктивную сферу, но и общее состояние здоровья. Их связь с остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями

ми, бесплодием и психоэмоциональными нарушениями подчеркивает важность своевременного выявления и коррекции. Этому способствует доступность гинекологической помощи и реализация образовательных программ, направленных на повышение осведомленности подростков, девушек и женщин о принципах репродуктивного здоровья.

Современные исследования демонстрируют, что на менструальную функцию влияют как внутренние нейроэндокринные механизмы, так и внешние воздействия, включая загрязнение окружающей среды и влияние ЭД. Особое внимание уделяется ФГА, развивающейся на фоне хронического стресса, интенсивных физических нагрузок или резкого снижения массы тела. Кроме того, накапливаются данные о значительном влиянии вирусных инфекций, таких как SARS-CoV-2 и ВЭБ, на менструальный цикл. Описаны изменения его регулярности, продолжительности и объема кровопотери, связанные как с воспалительным ответом, так и с отдаленными нарушениями нейроэндокринной регуляции. Эти наблюдения подчеркивают необходимость клинической настороженности в отношении потенциально стойких последствий инфекций для репродуктивного здоровья.

Таким образом, НМЦ остаются актуальной проблемой современной гинекологии. Новые исследования и технологические достижения открывают перспективы для более точной диагностики и персонализированного подхода к лечению, что в итоге способствует улучшению репродуктивного и общего здоровья женщин.

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

1. Attia GM, Alharbi OA, Aljohani RM. The Impact of Irregular Menstruation on Health: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(11):e49146. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.49146>
2. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00131>
3. Patel AH, Koysombat K, Pierret A, et al. Kisspeptin in functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and therapeutic potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2024;1540(1):21-46. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.15220>
4. Lutviani, Malinda & Baroya, Ni Mal & Antika, Ruly. The relationship of stress levels, nutritional status and physical activity with menstrual cycle disorders. *International journal of health science and technology*. 2023;4:272-278. doi: <https://doi.org/10.31101/ijhst.v4i3.2900>
5. Coelho AR, Cardoso G, Brito ME, et al. The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S). A triade da atleta feminina/déficit energético relativo no esporte (RED-S). *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*. 2021;43(5):395-402. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730289>
6. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:48-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031>
7. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:642755. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755>
8. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Аменорея и олигоменорея. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2024. [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja i oligomenoreja. Moscow: Ministerstvo zdravooohranenija RF; 2024. (In Russ.)]
9. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clinical endocrinology*. 2021;95(2):229-238. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14399>
10. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020;70(3):635-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02481-4>

11. Di Giorgio NP, Bizzozzero-Hiriart M, Libertun C, Lux-Lantos V. Unraveling the connection between GABA and kisspeptin in the control of reproduction. *Reproduction*. 2019;157(6):R225-R233. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0527>
12. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(5):1413-1439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>
13. Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Recognition and Management of a Challenging Diagnosis. *Mayo Clinic proceedings*. 2023;98(9):1376-1385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.027>
14. Ott J, Robin G, Hager M, Dewailly D. Functional hypothalamic amenorrhoea and polycystic ovarian morphology: a narrative review about an intriguing association. *Human reproduction update*. 2025;31(1):64-79. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae030>
15. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin — the link between energy balance and reproduction. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2020;16(8):407-420. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0363-7>
16. Florent V, Baroncini M, Jissendi-Tchofo P, et al. Hypothalamic Structural and Functional Imbalances in Anorexia Nervosa. *Neuroendocrinology*. 2020;110(6):552-562. doi: <https://doi.org/10.1159/000503147>
17. Diplu K, Kraemer RR, Constantini NW, Hackney AC. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones (Athens)*. 2021;20(1):35-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00214-w>
18. Melin AK, Heikura IA, Tenforde A, Mountjoy M. Energy Availability in Athletics: Health, Performance, and Physique. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2019;29(2):152-164. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0201>
19. Sygo J, Coates AM, Sesbreno E, Mountjoy ML, Burr JF. Prevalence of Indicators of Low Energy Availability in Elite Female Sprinters. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2018;28(5):490-496. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0397>
20. Евдокимова Н.В., Бодрова М.В., Соловьева А.С., и др. Особенности физического развития, менструальной функции и композиционного состава тела у детей, занимающихся профессиональным спортом (художественная гимнастика). // *Медицина: теория и практика*. — 2024. — Т.9. — №2. — С.32–39. [Evdokimova NV, Bodrova MV, Solovyova AS, et al. Features of physical development, menstrual function and body composition in children involved in professional Sport (Rhythmic Gymnastics). *Meditina: teoriya i praktika*. 2024;9(2):32-39. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.58.20.004>
21. Liu Z, Gong Y, Nagamoto H, et al. Low Body Fat Percentage and Menstrual Cycle Disorders in Female Elite Adolescent Dancers. *Journal of Dance Medicine & Science*. 2024;28(2):109-116. doi: <https://doi.org/10.1177/1089313X241227282>
22. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2019;15(9):525-534. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
23. Prior JC. Adaptive, reversible, hypothalamic reproductive suppression: More than functional hypothalamic amenorrhea. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:893889. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.893889>
24. Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Александров А.С. Самоотверженность блокадного Ленинграда: проблемы материнства и детства. (к 72-й годовщине снятия блокады). // *Клиническая медицина*. — 2016. — Т.94. — №9. — С.711–717. [Simonenko VB, Abashin VG, Aleksandrov AS. Selflessness of besieged Leningrad: problems of motherhood and childhood (on the occasion of the 72nd anniversary of lifting the siege). *Klin. med*. 2016; 94 (9):711–717. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-9-711-717>
25. Одарченко А.С., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Как связаны питание, стресс и физическая нагрузка с развитием аменорей? // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2023. — Т. 2. — №1. — С. 17-23. [Odarchenko AS, Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YuS. Is there any relationship between nutrition, stress, physical exercise and amenorrhea? *Bulletin of Reproductive Health*. 2023;2(1):17-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12699>
26. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С. и др. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 121-131. [Absatarova YS, Andreeva EN, Evseeva YS, et al. Endocrine and psychosomatic disorders in patients with amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):121-131 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>
27. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:953180. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>
28. Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., Никитина Т.Е., и др. Психопатологические и эндокринно-гинекологические особенности женщин с функциональной гипоталамической аменореей // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2018. — Т. 28. — № 3. — С. 23–28. [Bobrov AE, Chernukha GE, Nikitina TE. Psychopathological features and endocrinological and gynaecological characteristics of women with functional hypothalamic amenorrhea. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2018;28(3):23-28 (in Russ.)]
29. Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациентов с функциональной гипоталамической аменореей // *Вопросы питания*. — 2018. — Т. 87. — № 1. — С. 85-91. [Moskvicheva YuB, Gusev DV, Tabeeva GI, Chernukha GE. Evaluation of nutrition, body composition and features of dietetic counseling for patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Voprosy pitaniya*. 2018;87(1):85-91 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/00428833-2018-10010>
30. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Юсупов М.И. Эффективность витаминно-растительного комплекса в лечении нарушений менструального цикла у молодых женщин // *Гинекология*. — 2013. — Т.15. — № 2. — С. 29-32 [Kuznetsova IV, Sheveleva TV, Yusupov MI. Effektivnost' vitaminno-rastitel'nogo kompleksa v lechenii narushenii menstrual'nogo tsikla u molodykh zhenshchin. *Ginekologiya*. 2013;15(2):29-32 (in Russ.)]
31. Daily JW, Zhang X, Kim DS, et al. Efficacy of ginger for alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain medicine (Malden, Mass.)*. 2015;16(12):2243-2255. doi: <https://doi.org/10.1111/pme.12853>
32. Rahnama P, Montazeri A, Huseini HF, et al. Effect of Zingiber officinale R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12:92. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-92>
33. Hu Y, Hou TT, Zhang QY, et al. Evaluation of the estrogenic activity of the constituents in the fruits of Vitex rotundifolia L. for the potential treatment of premenstrual syndrome. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2007;59(9):1307-1312. doi: <https://doi.org/10.1211/jpp.59.9.0016>
34. 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. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2024;309(5):2089-2098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07363-4>
35. Shaw S, Wyatt K, Campbell J, et al. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(3):CD004632. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004632.pub2>
36. Есина Е.В., Свидинская Е.А. Возможности использования витаминно-минерального комплекса Тайм Фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2015. — Т.23. — № 14. — С. 825-829 [Esina EV, Svidinskaya EA. Vozmozhnosti ispol'zovaniya vitaminno-mineral'nogo kompleksa Taim Faktor dlya korrektsii narushenii menstrual'nogo tsikla i umensheniya proyavlenii predmenstrual'nogo sindroma // *RMZH. Mat' i ditya*. 2015;23(14):825-829 (in Russ.)]
37. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., и др. Трудности дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников: систематический обзор. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №1. — С.83-91. [Absatarova YuS, Evseeva YuS, Andreeva EN, et al. Difficulties of differential diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):83-91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13529>

38. Luo Q, Li W, Li M, et al. Leptin/leptinR-kisspeptin/kiss1r-GnRH pathway reacting to regulate puberty onset during negative energy balance. *Life sciences*. 2016;153:207-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.048>
39. Traboulsi S, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, El Ghoch M. Is Body Fat Percentage A Good Predictor Of Menstrual Recovery In Females With Anorexia Nervosa After Weight Restoration? A Systematic Review And Exploratory And Selective Meta-Analysis. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. 2019;26(2):e25-e37. doi: <https://doi.org/10.15586/jptcp.v26i2.601>
40. Cacciatore C, Cangiano B, Carbone E, et al. Body weight variation is not an independent factor in the determination of functional hypothalamic amenorrhea in anorexia nervosa. *Journal of endocrinological investigation*. 2024;47(4):903-911. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02207-z>
41. Mancini A, Vergani E, Bruno C, et al. Relationships Between Thyroid Hormones, Insulin-Like Growth Factor-1 and Antioxidant Levels in Hypothalamic Amenorrhea and Impact on Bone Metabolism. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2019;51(5):302-308. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0859-4285>
42. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clinical therapeutics*. 2020;42(3):401-407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.016>
43. Behary P, Comninou AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:923791. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.923791>
44. Shufelt CL, Saadedine M, Cook-Wiens G, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2023;109(1):e51-e57. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad498>
45. Tegg NL, Myburgh C, Kennedy M, Norris CM. Impact of secondary amenorrhea on cardiovascular disease risk in physically active women: a systematic review protocol. *JBI evidence synthesis*. 2024;22(2):343-350. doi: <https://doi.org/10.11124/JBIES-23-00047>
46. Everaere H, Simon V, Bachelot A, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy: comparison of efficacy between functional hypothalamic amenorrhea and congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility Sterility*. 2025;123(2):270-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.354>
47. Saadedine M, Berga SL, Faubion SS, Shufelt CL. The silent pandemic of stress: impact on menstrual cycle and ovulation. *Stress*. 2025;28(1):2457767. doi: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2457767>
48. Чернуха Г.Е., Бобров А.Е., Гусев Д.В., и др. Психопатологические особенности и эндокринно-метаболический профиль пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №2. — С.105-12. [Chernukha GE, Bobrov AE, Gusev DV, et al. Psychopathological features and endocrine and metabolic profile in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;2(2):105-12. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.105-112>
49. Campbell LR, Scalise AL, DiBenedictis BT, Mahalingaiah S. Menstrual cycle length and modern living: a review. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2021;28(6):566-573. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000681>
50. Mahalingaiah S, Missmer SE, Cheng JJ, et al. Perimenarchal air pollution exposure and menstrual disorders. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(3):512-519. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey005>
51. Giorgis-Allemand L, Thalabard JC, Rosetta L, et al. Can atmospheric pollutants influence menstrual cycle function? *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2020;257:113605. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113605>
52. Zhou W, Zhang L, Tong C, et al. Plasma perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances concentration and menstrual cycle characteristics in preconception women. *Environmental health perspectives*. 2017;125:067012. doi: <https://doi.org/10.1289/EHP1203>
53. Howards PP, Terrell ML, Jacobson MH, et al. Polybrominated biphenyl exposure and menstrual cycle function. *Epidemiology*. 2019;30:687-694. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001045>
54. Varnell RR, Arnold TJ, Quandt SA, et al. Menstrual Cycle Patterns and Irregularities in Hired Latinx Child Farmworkers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2021;63(1):38-43. doi: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002065>
55. Ruiz-García L, Figueroa-Vega N, Malacara JM, et al. Possible role of n-hexane as an endocrine disruptor in occupationally exposed women at reproductive age. *Toxicol Lett*. 2020;330:73-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.04.022>
56. Гасанова С.Х., Васильёнова Я.С., Ярмолицкая Е.А. Влияние взб-моноклеза на развитие нейрoэндокринной дисфункции // *FORCIPE*. — 2019. — Т.2. — С.439 [Gasanova SKH, Vasil'anova YAS, Yarmolitskaya EA. Vliyanie vzb-mononukleza na razvitiye neiroehndokrinnoi disfunktsii. *FORCIPE*. 2019;2:439 (in Russ.)]
57. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, et al. COVID-19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms. *Journal of molecular histology*. 2020;51(6):613-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>
58. Muharam R, Agliananda F, Budiman YF, et al. Menstrual cycle changes and mental health states of women hospitalized due to COVID-19. *PLoS one*. 2022;17(6):e0270658. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270658>
59. Tayyaba Rehan S, Imran L, Mansoor H, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pandemic on menstrual health of women: a systematic review. *Health science reports*. 2022;5(6):e881. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr2.881>
60. Lebar V, Lagana AS, Chiantera V, et al. The Effect of COVID-19 on the Menstrual cycle: a systematic review. *Journal of clinical medicine*. 2022;11:13. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11133800>
61. Chao MJ, Menon C, Elgendi M. Effect of COVID-19 vaccination on the menstrual cycle. *Frontiers in medicine*. 2022;9:1065421. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1065421> Frontiers Production Office. Erratum: Effect of COVID-19 vaccination on the menstrual cycle. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1170876. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1170876>
62. Yi Y, Zhang Q, Li J, et al. The association between SARS-CoV-2 infection with menstrual characteristics changes in China: a cross-sectional study. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2023;44(1):2238243. doi: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2023.2238243>
63. Jiang Y, Li Y, Huang Y. Alterations in menstrual characteristics and associated factors in Chinese women post SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study. *BMC women's health*. 2025;25(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03592-8>
64. Al Shahrani A, Alhumaidan N, Alzefawi L, et al. Prevalence of menstrual alterations following COVID-19 vaccination: systematic review & meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):523. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03349-9>
65. Puca E, Puca E. Premature Ovarian Failure Related to SARS-CoV-2 Infection. *Journal of medical cases*. 2022;13(4):155-158. doi: <https://doi.org/10.14740/jmc3791>
66. Virant-Klun I, Vogler A. In vitro maturation of oocytes from excised ovarian tissue in a patient with autoimmune ovarian insufficiency possibly associated with Epstein-Barr virus infection. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2018;16(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0350-1>

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евсеева Юлия Сергеевна [Yulia S. Evseeva, MD, resident];** адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11; 117292. [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; ResearcherID: LOS-7286-2024; Scopus Author ID: 58699685600; SPIN-код: 7353-5883; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>;
SPIN-код: 2200-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Алейникова Юлия Александровна, клинический ординатор [Yulia A. Aleynikova, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8061-3242>; e-mail: aleynikova.julia@ya.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

Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>;
SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Евсеева Ю.С., Абсатарова Ю.С., Алейникова Ю.А., Андреева Е.Н., Михеев Р.К. Функциональные и стресс-зависимые нарушения менструального цикла в практике гинеколога (обзор литературы) // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №4. — С.10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12774>

TO CITE THIS ARTICLE:

Evseeva YuS, Abstarova YuS, Aleynikova YuA, Andreeva EN, Mikheev RK. Functional and stress-related menstrual cycle disorders in gynecological practice (literature review). *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(4):10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12774>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОАГ «МЕНОПАУЗА И КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ У ЖЕНЩИНЫ. ВЕРСИЯ 2025 ГОДА»



© Л.В. Адамян^{1,2}, Е.Н. Андреева^{2,3*}, И.А. Аполихина¹, Н.В. Артымук⁴, Л.А. Ашрафян¹, В.Е. Балан⁵, Е.И. Ермакова¹, С.Ю. Кузнецов¹, В.В. Родионов¹, А.А. Сметник¹, О.С. Филиппов⁶, Г.Е. Чернуха¹, С.В. Юренева¹, М.И. Ярмолинская^{7,8}, О.В. Якушевская¹

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

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

⁶Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁷ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В настоящей статье вашему вниманию предлагается наиболее актуальная, утвержденная 2025 г. версия клинических рекомендаций «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Менопауза у женщин при отсутствии своевременной инициации заместительной терапии половыми стероидами снижет шансы на достижение активного долголетия и здорового старения. Настоящий документ составлен при активном участии Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ). Проведение следующего пересмотра планируется не позднее 2027 г. Документ одобрен научно-практическим советом Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопаузальный; климактерический; половые стероиды; старение; эстрогены; гестагены; клинические рекомендации.

CLINICAL RECOMMENDATIONS OF RSOG "MENOPAUSE AND CLIMACTERIC PERIOD AMONG FEMALES. VERSION OF YEAR 2025"

© Leyla V. Adamyan^{1,2}, Elena N. Andreeva^{2,3*}, Inna A. Apolikhina¹, Natalya V. Artymuk⁴, Lev A. Ashrafyan¹, Vera E. Balan⁵, Elena I. Ermakova¹, Sergey Yu. Kuznetsov¹, Valeriy V. Rodionov¹, Antonina A. Smetnik¹, Oleg S. Filippov⁶, Galina E. Chernukha¹, Svetlana V. Yureneva¹, Mariya I. Yarmolinskaya^{7,8}, Oksana V. Yakushevskaya¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Centre

⁵Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

⁶Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁷Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

⁸North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The present article contains the most actual version of Russian national clinical recommendations (Version of year 2025) "Menopause and climacteric period among females" In case of ignoring timely sex steroid replacement therapy menopause can decrease chances for achieving healthy longevity and ageing. This document has been provided by members of Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists (RSOG). The next revision is planned for year 2027 or earlier. The document has been approved by scientific practical council of the Russian Ministry of Health.

KEYWORDS: menopausal; climacteric; sex steroids; ageing; estrogens; gestagens; clinical recommendations.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМГ — антимюллеров гормон
АСТ — аспаратаминотрансфераза
ВА — вагинальная атрофия
ВВА — вульвовагинальная атрофия
ВМС-ЛНГ — внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза
ГУМС — генитоуринарный менопаузальный синдром
ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
Е2 — эстрадиол
ЖКБ — желчнокаменная болезнь
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
КОК — комбинированные оральные контрацептивы (по АТХ — Гормональные пероральные контрацептивы)
КЭЭ — конъюгированные эквин-эстрогены
ЛПВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП-ХС — холестерин липопротеинов низкой плотности
МГТ — менопаузальная гормональная терапия
МПА — Медроксипрогестерон**
МПК — минеральная плотность кости
МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
П — прогестаген (по АТХ — Прогестагены)
ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РМЖ — рак молочной железы
РФ — Российская Федерация
СД — сахарный диабет
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХС — холестерин
Э — эстроген
ACR — American College of Radiology
BI-RADS — Breast Imaging Reporting and Data System
FRAX — алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов
NAMS (North American Menopause Society) — Североамериканское общество по менопаузе
STRAW (Stages of Reproductive Ageing Workshop) — классификация стадий репродуктивного старения
WHI (Women's Health Initiative) — рандомизированное контролируемое клиническое исследование «Во имя здоровья женщин»

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Этапы репродуктивного старения женщин — клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) — разработаны в 2001 г. и пересмотрены в 2011 г. (STRAW+10) [1].

Вазомоторные нарушения — проявление всех форм нарушений вегетативной регуляции (приливы жара, ночная потливость, ознобы и т.д.).

Приливы жара — резкий приток тепла к лицу и к верхней половине тела (шея, руки, грудь), который может сопровождаться потоотделением, ознобом.

Психоэмоциональные менопаузальные расстройства включают лабильность настроения, нарушения сна, депрессивное состояние, тревожность, плаксивость, повышенную возбудимость, агрессию, панические атаки.

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) — симптомокомплекс, ассоциированный со снижением уровней эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения наружных половых органов, промежности, влагалища, уретры и мочевого пузыря.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) часто сопровождает ГУМС. Наиболее распространенными симптомами ВВА является сухость влагалища, диспареуния, жжение и зуд.

Недержание мочи — непроизвольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания.

Постменопаузальный остеопороз — метаболическое заболевание скелета, сопровождающееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация [2].

Естественная менопауза отражает окончательное прекращение менструальных циклов вследствие снижения функции яичников [3]; является ретроспективным клиническим диагнозом, устанавливается после 12 последовательных месяцев отсутствия менструаций (аменией).

Климактерический синдром — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [4].

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

Период менопаузального перехода сопровождается колебаниями уровней половых гормонов, развитием овulatoryной дисфункции, снижением секреции прогестерона и, как следствие, изменением характеристик менструального цикла [4].

Перименопауза характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников, развитием дефицита эстрогенов. Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрого르몬ов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях и развитием специфических симптомов [5].

В постменопаузе синтез эстрогенов продолжается, но в значительно более низких концентрациях, чем в репродуктивном периоде. Синтез эстрогенов происходит в основном за счет превращения андростендиона в эстрон (в большей степени) и тестостерона в эстрадиол под воздействием ароматазы [6, 7]. Ожирение наряду с увеличением активности ароматазы может быть связано с более высокими концентрациями эстрогенов и тестостерона в сыворотке крови женщин в постменопаузе [8, 9]. Выработка тестостерона яичниками снижается по мере увеличения возраста женщины, и на уровень тестостерона не влияет факт наступления менопаузы [10, 11], при этом тека-клетки яичников в постменопаузе продолжают синтезировать тестостерон в ответ на повышенный уровень гонадотропинов [12].

На фоне снижения уровней эстрогенов у некоторых женщин возможно развитие абдоминального ожирения и повышение рисков метаболических нарушений, сердечно-сосудистых осложнений, а также относительной гиперандрогении, которая сопровождается появлением поздних акне, алопеции, гирсутизма [13, 14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [15], в РФ он колеблется от 49 лет до 51 года [4].

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности [16]; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [17].

Вазомоторные симптомы чаще возникают в поздней фазе менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы [18]. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39 до 47%, у женщин в постменопаузе — от 35 до 60% [19].

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [20].

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ГУМС или ВВА [21, 22, 23]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при длительности постменопаузы до 5 лет и до 41,4 % при длительности менопаузы более 20 лет [24].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

№95 — Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде:

№95.1 — Менопауза и климактерическое состояние у женщины

№95.2 — Постменопаузальный атрофический вагинит

№95.3 — Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой

№95.8 — Другие уточненные нарушения менопаузального и перименопаузального периода

№95.9 — Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют следующие типы менопаузы:

По причине наступления:

- самопроизвольная (естественная) менопауза;
- менопауза, наступившая в результате двухсторонней овариоэктомии (хирургическая менопауза) или химио- / лучевой терапии.

По времени наступления:

- преждевременная (преждевременная недостаточность яичников) (до 40 лет);
- ранняя (40–44 года);
- своевременная (45–55 лет);
- поздняя (старше 55 лет).

В 2001 г. впервые была разработана клинко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10) [1].

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола (Е2), а также снижение ингибина В и антимюллерова гормона. На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы, ассоциированные со снижением уровня эстрогенов, а также отмечается высокая частота аномальных маточных кровотечений, связанных с овulatoryной

дисфункцией [5]. Эта фаза репродуктивного старения может длиться до 4–8 лет. Различают ранний (вариабельные уровни ФСГ и длительность менструального цикла) и поздний период менопаузального перехода (наступает за 1–3 года до последней менструации, стойкое повышение $\text{ФСГ} \geq 25$ МЕ/л, отсутствие менструаций ≥ 60 дней) [25, 26].

Пременопауза. Термин «пременопауза» не рекомендуется использовать для обозначения последних нескольких лет перед менопаузой. В настоящее время этот термин рекомендуется использовать в значении всего репродуктивного периода и периода менопаузального перехода, то есть от менархе до последней менструации [27].

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации.

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 12 мес. после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза — период после наступления менопаузы.

Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение E2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5–8 лет, чаще персистируют симптомы климактерического синдрома.

Поздняя постменопаузальная фаза (+2). Вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

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

Клинические признаки, возникающие в период пери- и постменопаузы ввиду недостатка эстрогенов, характеризуют первые проявления климактерического (менопаузального) синдрома. Установлена четкая взаимосвязь дефицита эстрогенов и вазомоторных симптомов, нарушений сна/бессонницы, сухости влагалища, диспареунии, лабильности настроения, депрессии, а также расстройства когнитивной функции [19, 28], развития висцерального (абдоминального) ожирения, колебаний артериального давления [29, 30].

Существующие данные о связи сексуальной дисфункции с дефицитом эстрогенов в настоящее время неоднозначны.

Вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость, ознобы) являются наиболее частыми и ранними проявлениями периода пери- и ранней постменопаузы. Средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться ≥ 10 лет [3]. Согласно документу IMS (2024 г.) приливы считаются самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [31].

Наиболее типичная жалоба пациенток с нарушениями сна — частые пробуждения (фрагментация сна). Другими проявлениями являются бессонница, трудности засыпания и ранние пробуждения. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами, а также с повышенной тревожностью, лабильностью настроения. В возникновении нарушений сна в период пери- и постменопаузы немаловажную роль играют психосоциальные факторы, стресс и сопутствующие заболевания [32].

Сухость влагалища, зуд и диспареуния (болезненность при половом акте) являются симптомами, связанными с ВВА. В основе развития ВВА лежит дефицит половых гормонов (в первую очередь эстрогенов), вызывающий ряд инволютивных (атрофических) процессов в урогенитальном тракте и сопровождается изменением состава микробиоты. Симптомы ВВА нередко сочетаются с расстройствами мочеиспускания (поллакиурией, ноктурией, цисталгией, императивными позывами к мочеиспусканию). Симптоматический комплекс, возникающий у женщин на фоне дефицита эстрогенов, включающий физиологические и анатомические изменения во влагалище, уретре, мочевом пузыре и наружных половых органах, получил название генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) [23].

Возникновение депрессии в период пери- и постменопаузы связано с недостатком эстрогенов в организме женщины, часто сочетается с вазомоторными симптомами и ночной потливостью, что ведет к нарушению сна и бессоннице, и является результатом нарушения регуляции норадренергической и серотонинергической систем [19]. Эти же процессы имеют отношение к нарушениям когнитивной функции (как правило, снижение концентрации внимания и памяти), которые в большей степени наблюдаются у пациенток в период перименопаузы, однако связь когнитивных нарушений и дефицита эстрогенов носят более сложный характер [33]. Следует отметить, что данные проявления нередко коррелируют с вазомоторными симптомами, депрессией и тревожными состояниями у женщин в пери- и постменопаузе [34].

Увеличение абдоминального/висцерального жира и уменьшение мышечной массы более выражены в постменопаузе и связано с повышенным риском смертности даже среди лиц с нормальным ИМТ [35].

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

В диагностике менопаузы и определении стадии репродуктивного старения важным является сбор анамнестических данных, включающий информацию о менструации, наличии менопаузальных симптомов. Данные лабораторных и инструментальных обследований необходимы в случае затруднений при установлении диагноза, а также для выявления ассоциированных с менопаузой состояний.

Критерии установления диагноза/состояния на основании патогномоничных данных:

- 1) анамнестических данных,
- 2) физикального обследования,
- 3) лабораторных исследований,
- 4) инструментального обследования [4].

2.1 Жалобы и анамнез

• **Рекомендуется** при опросе пациентки обращать внимание на наличие следующих жалоб и признаков для диагностики климактерических симптомов [3, 4, 19, 21, 23, 31, 33, 35–39].

- вазомоторные — приливы, повышенная ночная потливость, ознобы;
- психоэмоциональные — депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания;
- урогенитальные и сексуальные — зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;
- скелетно-мышечные — миалгии, артралгии.

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

Комментарий: следует подчеркнуть большую индивидуальную вариабельность менопаузальных симптомов среди пациенток как по времени их появления, так и по длительности и интенсивности.

• **Рекомендуется** всем пациенткам на этапе постановки диагноза использовать терминологию и систему критериев STRAW +10 для определения стадии репродуктивного старения [21, 42].

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

Комментарий: терминология и система критериев STRAW +10 применимы у большинства женщин, поскольку процесс старения репродуктивной системы универсален. Классификация стадии репродуктивного старения по STRAW +10 неприменима у пациенток с синдромом поликистозных яичников, преждевременной недостаточностью яичников, после гистерэктомии, абляции эндометрия или использующих в настоящее время ВМС-ЛНГ, КОК (по АТХ — гормональные пероральные контрацептивы). У этих групп пациенток необходимо обращать внимание на возникновение вазомоторных и психоэмоциональных симптомов как ранних признаков приближающейся менопаузы.

• **Рекомендуется** пациенткам с наличием менопаузальных симптомов проводить анкетирование (Шкала Грина) для определения степени их тяжести [29].

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

• **Рекомендуется** всем пациенткам проводить тщательный сбор анамнестических данных для выявления факторов риска онкологических заболеваний органов репродуктивной системы и молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и других коморбидных состояний для определения плана обследования и лечения [19, 27, 43].

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

Комментарий: сбор анамнеза подразумевает опрос пациентки относительно жалоб, наследственной патологии (наличие онкологических заболеваний: рак молочной железы, эндометрия, яичников, кишечника;

тромбоэмболические события; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания — инсульты, инфаркты до 50 лет [29]; остеопороз, включая переломы), акушерского анамнеза (гестационный сахарный диабет, преэклампсия, артериальная гипертензия), вредных привычек, сопутствующих соматических, эндокринных и системных заболеваний, хирургических вмешательств, гинекологической патологии, текущей или проводимой ранее лекарственной терапии. При выявлении коморбидных состояний показана консультация профильных специалистов.

2.2 Физикальное обследование

• **Рекомендуется** всем пациенткам проведение визуального осмотра наружных половых органов и бимануального влагалищного исследования для диагностики патологии вульвы, влагалища, шейки матки и органов малого таза [43].

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

• **Рекомендуется** всем пациенткам визуальное исследование и пальпация молочных желез для диагностики патологии молочной железы [42, 44].

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

• **Рекомендуется** всем пациенткам измерение окружности талии (ОТ), как ключевого показателя абдоминального/висцерального ожирения [26, 44, 47, 48].

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

• **Рекомендуется** всем пациенткам определение массы тела, роста и вычисление индекса массы тела (ИМТ) для диагностики избыточной массы тела и ожирения [3, 26, 45, 46, 48, 49, 50].

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендуется** проводить гормональное обследование пациенткам в случае затруднений при определении стадии репродуктивного старения [27, 42, 43, 45, 49–53].

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

• **Рекомендуется** исследование уровня ФСГ в сыворотке крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами, включая аменорею или нерегулярные менструации [51], у женщин до 45 лет с синдромом поликистозных яичников, абляцией эндометрия или у женщин, нуждающихся в дифференциальной диагностике аменореи; у женщин до 45 лет после гистерэктомии без придатков.

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

Комментарий: исследование уровня ФСГ в сыворотке крови проводится дважды на 2–5 день менструального цикла в двух последующих менструальных циклах при наличии менструаций, в случае аменореи — в любой день дважды с перерывом 4–6 недель.

- **Рекомендуется** исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса [52, 54].

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

- **Рекомендуется** исследование уровня пролактина в крови у женщин для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи [52, 54].

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

- **Рекомендуется** определение концентрации водородных ионов (pH) отделяемого слизистой оболочки влагалища женщинам в пери- и постменопаузе с симптомами ВБА [52, 54].

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

Комментарии: тест-полоски для определения pH вагинального секрета.

- **Рекомендуется** при наличии жалоб и клинических признаков ГУМС женщинам в пери- и постменопаузе проводить молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы-маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища [31, 47, 55].

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

- **Рекомендуется** при наличии факторов риска остеопороза, низкоэнергетических переломов в анамнезе, а также при ожирении женщинам в пери- и постменопаузе исследование уровня 25-ОН витамина D крови для выявления недостаточности/дефицита [53].

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

- **Рекомендуется** всем пациенткам проводить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вирусов папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование для скрининга поражений шейки матки [54, 56].

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

Комментарии: цервикальный скрининг следует проводить согласно приказу МЗ РФ № 1130н от 2020 г. [43].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** женщинам в постменопаузе (старше 40 лет) проводить оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (с использованием алгоритма FRAX) [57, 58, 59].

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

Комментарии: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов проводится с использованием алгоритма FRAX в качестве скринингового метода. Наи-

более информативным методом оценки минеральной плотности кости и диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) (по НМУ — рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) [60].

- **Рекомендуется** при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе или факторов риска остеопороза или выявленного среднего (промежуточного) индивидуального 10-летнего риска остеопоротического перелома (по алгоритму FRAX) женщинам в пери- и постменопаузе проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (по НМУ — рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) с целью оценки минеральной плотности кости (МПК) [20, 61, 62, 63].

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

Комментарии: для оценки МПК используются критерии ВОЗ по интерпретации результатов ДЭРА у женщин [61]:

- норма — показатели Т-критерия ≥ -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;
- остеопения — показатели Т-критерия от -1 до $-2,5$ стандартных отклонений;
- остеопороз — показатели Т-критерия $-2,5$ стандартных отклонений и ниже;
- тяжелый остеопороз — показатели Т-критерия $-2,5$ стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов.

- **Рекомендуется** всем женщинам с диагнозом ПНЯ базовое проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (по НМУ — рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) с целью оценки МПК [64, 65].

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

Комментарии: женщины с диагнозом ПНЯ имеют как общеизвестные факторы риска развития остеопороза, так и специфические (такие как выключение функции яичников до накопления пиковой костной массы, отсутствие лечения более 1 года из-за задержки постановки диагноза, неадекватная терапия и несоблюдение рекомендаций).

- **Рекомендуется** интерпретировать результаты ДЭРА у женщин с ПНЯ [64, 65].

- МПК в пределах возрастной нормы — показатели Z-критерия > -2 стандартных отклонений;
- низкая МПК — показатели Z-критерия ≤ -2 стандартных отклонений;
- остеопороз — показатели Т-критерия $< -2,5$ стандартных отклонений и ниже и / или наличие низкоэнергетического перелома (особенно вертебрального).

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение комплексного обследования женщинам в пери- и постменопаузе перед

назначением МГТ для выявления противопоказаний и/или риска возможных нежелательных явлений [4, 21, 27, 49, 65–68].

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

Комментарий: обязательное обследование перед назначением МГТ включает:

- ультразвуковое исследование органов малого таза с целью исключения органической патологии органов малого таза; при толщине эндометрия ≤ 4 мм у женщин в пери- и постменопаузе МГТ не противопоказана; >4 мм — в фазе менопаузального перехода назначаются прогестагены в течение 10 дней и проводится контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) на 5–7-й день менструально-подобного кровотечения или на фоне его отсутствия через 7–14 дней после окончания приема гестагенов; >4 мм в постменопаузе — рекомендовано проводить гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала или аспирационную биопсию эндометрия (по НМУ — биопсия тканей матки) для уточнения состояния эндометрия [69];
- обследование молочных желез: визуальный осмотр, пальпация, маммография в двух проекциях, начиная с возраста 40 лет, и УЗИ молочных желез в возрасте до 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS и классификацией маммографической плотности по ACR с целью исключения патологии молочных желез [66, 68]. Высокая маммографическая плотность молочных желез (тип строения C или D по ACR) является фактором высокого риска рака молочной железы (РМЖ) и требует дополнительного обследования — УЗИ молочных желез [66, 68]. Высокая маммографическая плотность может снижать чувствительность маммографии до 48%, что требует дополнительных методов обследования в дополнение к маммографии (УЗИ молочных желез, МРТ молочных желез с контрастированием) [66]. При наличии узловых образований молочных желез, и/или категории по шкале BI-RADS, отличной от 1 или 2 и/или высокой маммографической плотности (ACR: C или D) и/или других значимых факторов риска РМЖ рекомендована консультация врача-онколога (врача-маммолога) для определения наличия или отсутствия противопоказаний для приема МГТ (ЗГТ половыми стероидами) со стороны молочных желез;
- цитологическое исследование микропрепарата шейки матки — ПАП-тест [56]. При наличии данных проведенного обследования по результатам прохождения диспансеризации, дополнительно данное обследование не проводится. При отсутствии результатов диспансеризации, необходимо назначить пациентке указанный метод обследования;
- измерение артериального давления на периферических артериях;
- общий (клинический) анализ крови;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня глюкозы в крови/гликированного гемоглобина в крови натощак, общего белка в крови, общего и прямого билирубина в крови,

креатинина в крови) и анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический (исследование уровня холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности, уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, уровня триглицеридов в крови) [4]; при подозрении на наличие метаболического синдрома или нарушений углеводного обмена (НГТ, СД2) рекомендуется проведение перорального 2-часового глюкозотолерантного теста, как надежного индикатора нарушения толерантности к глюкозе.

- **Рекомендуется** проведение ряда дополнительных обследований перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях [4, 26, 40, 48, 64, 65, 68, 69].

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

Комментарий: при соответствующих данных анамнеза и показаниях проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ в крови); коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), колоноскопия.

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Системная менопаузальная гормонотерапия

- **Рекомендовано** использовать индивидуальный подход к каждой пациентке, что является приоритетным при выборе тактики лечения климактерического синдрома [27, 29, 43, 75].

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

Комментарий: менопаузальная гормонотерапия (МГТ) позволяет эффективно купировать симптомы климактерического синдрома, а также уменьшить/отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов.

Врач при выборе терапии должен соблюдать принципы современной концепции персонализации менопаузальной гормональной терапии.

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин в возрасте менее 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для старта МГТ — период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.

3. Индивидуализация МГТ (выбор дозы, лекарственной формы препарата, его состава, режима использования) проводится с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний, коморбидных состояний, предпочтений женщины.
4. Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний. Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.
5. Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка польза/риск. Длительность терапии определяется целью терапии и балансом польза/риск.
6. При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов.
7. Назначение, коррекция или отмена МГТ, а также динамический контроль за эффективностью и переносимостью лечения лежит в зоне ответственности врача акушера-гинеколога.
 - **Рекомендуется** назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам в перименопаузе и постменопаузе для лечения:
 - вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни;
 - симптомов ГУМС, сексуальной дисфункции [4, 33, 40, 21, 45, 46, 47, 49, 50, 52, 63, 64, 72, 74–83].

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

Комментарий: цель МГТ у женщин в перименопаузе и постменопаузе — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимальные (оптимальные) дозы гормональных препаратов, способные улучшить общее состояние пациенток, купировать климактерические симптомы, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений. При наличии других клинических симптомов, указывающих на дефицит эстрогенов (включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти, нарушения сна и психоэмоциональные нарушения), существенно снижающих качество жизни, возможно назначение МГТ после дообследования у профильных специалистов и исключения других причин для данных симптомов [21, 83, 84].

По данным когортных и плацебо-контролируемых исследований своевременный старт МГТ в перименопаузе или в первые 5 лет постменопаузы снижает риск развития субклинического атеросклероза, ИБС и когнитивных нарушений (при условии нормальной когнитивной функции на момент начала МГТ) [85, 86, 87].

• **Рекомендуется** назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам в перименопаузе и постменопаузе для профилактики постменопаузального остеопороза [4, 20, 21, 47, 49, 52, 62, 65, 78, 79, 82, 88].

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

Комментарий: пациенткам в постменопаузе (старше 40 лет) показан скрининг для оценки 10-летнего риска основных остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX. При выявлении среднего (промежуточ-

ного) риска или в случае наличия низкоэнергетических переломов в анамнезе или других факторов риска остеопороза показано проведение ДЭРА.

МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы, которая наиболее выражена в первые 3–5 лет постменопаузы, а также способствует сохранению качества кости и межпозвонковых дисков у женщин в постменопаузе. Эффективность МГТ доказана в отношении снижения риска перелома в популяции постменопаузальных женщин.

Снижение риска остеопоротических переломов зависит от длительности приема и возраста начала МГТ, защитный эффект прекращается после отмены терапии.

Имеются доказательные данные о предотвращении потери МПК при пероральном и трансдермальном применении стандартных и низких доз эстрадиола в составе МГТ (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание)), а также о предотвращении переломов позвонков и других локализаций при применении тиболона (по АТХ — другие эстрогены).

Мониторинг эффективности терапии осуществляется с помощью ДЭРА 1 раз в 1–2 года.

• **Рекомендуется** назначение менопаузальной/заместительной гормональной терапии женщинам для восполнения дефицита эстрогенов при преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе, в т.ч. после химио-/лучевой терапии, двусторонней овариэктомии [49, 50, 65, 66, 79, 82, 89].

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

Комментарий: показаниями к назначению ЗГТ половыми стероидами являются лечение симптомов эстрогендефицита, а также первичная профилактика остеопороза. Начинать заместительную гормональную терапию следует как можно раньше после постановки диагноза ПНЯ при отсутствии противопоказаний.

• **Рекомендуется** врачу-акушеру-гинекологу учитывать наличие относительных противопоказаний к МГТ с целью оценки рисков лечения для решения вопроса о возможности ее назначения, а также для индивидуального подбора типа, режима, дозы и пути введения МГТ [29]:

- длительность постменопаузы (более 10 лет на момент старта МГТ); курение; ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- отягощенный семейный анамнез по венозным тромбозам (ВТЭ); повышенный риск рака молочной железы; отягощенный акушерский анамнез (наличие артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты);
- мигрень; неконтролируемая артериальная гипертензия; коллагенозы; эпилепсия, наличие миомы матки, эндометриоза [82, 90].

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

Комментарий: назначение МГТ возможно при наличии миомы матки небольших размеров (с межмышечным или субсерозным расположением) при условии проведения ультразвукового исследования матки и придатков

не реже 1 раза в 6 месяцев на фоне МГТ. При обнаружении роста/увеличения количества или изменения структуры миоматозных узлов МГТ необходимо отменить [90, 91].

Пациенткам с эндометриозом/аденомиозом в анамнезе в качестве МГТ показана комбинированная эстроген-гестагенная терапия или тиболон, в том числе после гистерэктомии [92].

Отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы не является противопоказанием для МГТ и требует дополнительной оценки других факторов риска.

При выявленном носительстве мутаций BRCA1/2 (при отсутствии РМЖ в анамнезе) при назначении МГТ рекомендована консультация врача-онколога и проведение селективного скрининга [75, 93].

• **Не рекомендуется** назначение МГТ пациенткам при наличии у них следующих заболеваний/состояний (абсолютные противопоказания):

- кровотечение из половых путей неясного генеза (требуют дообследования и лечения, определение противопоказаний к МГТ или их отсутствие); рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе); диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки); острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); генетические тромбофилии высокого риска (дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S), антифосфолипидный синдром, наличие миомы матки с субмукозным расположением узла; наличие полипа эндометрия; аллергия к компонентам МГТ; кожная порфирия; прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов) [4, 29, 21, 49–52, 63, 64, 72, 74, 81, 93, 94, 95].

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

Комментарии: при наличии у пациентки миомы матки с субмукозным расположением узла или при наличии полипа эндометрия рекомендовано оперативное лечение (в случае миомы матки с субмукозным расположением узла — гистероскопическая миомэктомия; в случае полипа эндометрия — гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание или гистерорезектоскопия (полипэктомия)). После получения результатов патологоанатомического исследования рассмотреть вопрос о назначении МГТ.

3.1.2 Режимы и характеристики МГТ

• **Рекомендуется** индивидуальный подбор режима и пути введения препаратов МГТ пациенткам с учетом выраженности симптомов, персонального и семейного анамнеза, стадии репродуктивного старения (по STRAW+10), результатов соответствующих исследований, наличия коморбидных состояний, предпочтений и ожиданий женщины для обеспечения высокой эффективности, без-

опасности терапии и приверженности к ней [1–4, 37, 21, 45, 47, 49, 50, 52, 65, 69, 70, 79, 82, 96, 97, 98].

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

Комментарий: препараты МГТ, зарегистрированные в Российской Федерации, имеют широкий спектр лекарственных форм, путей и способов их введения, а также обладают благоприятным профилем безопасности и эффективности, в том числе в отношении рисков сердечно-сосудистых событий и ВТЭО [29].

При инициации МГТ целесообразно подбирать минимальную эффективную дозу препарата. По мере увеличения возраста женщины и длительности постменопаузы рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозировки.

В перименопаузе используются стандартные и низкие дозы эстрогенов (по АТХ — Эстрогены) в составе МГТ. В постменопаузе используются низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в составе МГТ.

У женщин в постменопаузе старше 45 лет низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены в составе комбинированной монофазной МГТ эффективны для лечения вазомоторных симптомов, при этом имеют более благоприятный профиль безопасности и переносимости в сравнении со стандартными дозами эстрогенов.

В РФ зарегистрированы пероральные препараты МГТ с включением стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрадиола (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации; Антиандрогены и эстрогены; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание).

В РФ зарегистрированы трансдермальные формы эстрогенов для МГТ — эстрадиол (по АТХ — Эстрадиол) 0,06% — накожный гель с включением максимальной суточной дозы 3 мг эстрадиола (5,0 г геля), стандартной суточной дозы 1,5 мг эстрадиола (2,5 г геля), низкой суточной дозы 0,75 мг эстрадиола (1,25 г геля); Эстрадиол (по АТХ — Эстрадиол) 0,1% накожный гель с включением максимальной суточной дозы 1,5 мг эстрадиола (1,5 г геля), стандартной суточной дозы 1 мг эстрадиола (1,0 г геля), низкой суточной дозы 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля).

Трансдермальные формы эстрогенов вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма имеют благоприятный профиль безопасности при высоких рисках ВТЭО и ЖКБ [71, 99–101].

Основная функция гестагена в составе МГТ: защитное действие на эндометрий. Важно учитывать свойство прогестагена в составе МГТ. Микронизированный прогестерон** (МНН: Прогестерон**), дидрогестерон** и ряд других прогестагенов (по АТХ — Гестагены), кроме защитного влияния на эндометрий могут обладать и другими эффектами. Например, дроспиренон в составе комбинации с эстрадиолом (по АТХ — Прогестагены и эстрогены) обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, способностью препятствовать задержке жидкости, улучшать ряд метаболических параметров [97, 98]. Микронизированный прогестерон** (МНН: Прогестерон**) и дидрогестерон** в наименьшей степени ассоциированы с повышением риска РМЖ в сравнении с другими гестагенами в составе

МГТ [104–106]. Современная низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с эстрадиолом, который используется в составе МГТ, и гестагенами (дидрогестерон** [71, 99, 107–111], микронизированный прогестерон** (МНН: Прогестерон**) [71, 101, 107–109], дроспиренон [112], левоноргестрел и др.) представляется достаточно безопасной в отношении тромботических осложнений [29]. Однако оценка пользы и риска назначения МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава, и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия факторов риска ВТЭО.

В качестве МГТ у женщин в постменопаузе в ряде стран (в том числе в РФ) также используется синтетический стероид тиболон (по АТХ — другие эстрогены). При пероральном приеме препарат метаболизируется с образованием трех активных метаболитов, из которых два обладают эстрогеноподобной активностью, в то время как третий метаболит обладает слабой гестагеноподобной и андрогеноподобной активностью. Эффективность его применения для купирования климактерических симптомов сопоставима с эстрадиолом в составе МГТ (2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1–1,5 мг эстрадиола). Препарат используется для лечения симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе (но не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации) или сразу после двусторонней овариэктомии, для профилактики и лечения остеопороза при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных средств, используемых для профилактики остеопороза, а также может благоприятно влиять на сексуальную функцию у женщин в постменопаузе. Тиболон не оказывает пролиферативной активности в отношении эндометрия и молочных желез, значимого влияния на рост миомазных узлов [40, 96].

- **Рекомендуется** назначение монотерапии эстрогенами (по АТХ — Эстрогены) в непрерывном режиме женщинам с удаленной маткой, вне зависимости от фазы климактерия, для лечения климактерических симптомов и/или профилактики остеопороза [4, 39, 62, 111].

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

Комментарий: необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная). Монотерапия эстрогенами показана только при тотальной гистерэктомии. В случае надвлагалищной ампутации матки, а также пациенткам после гистерэктомии по поводу аденомиоза, с распространенным наружным генитальным эндометриозом в анамнезе, показано назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии или тиболона [21, 92, 115].

Используются препараты, содержащие эстрадиол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный — гели) в непрерывном режиме.

- **Рекомендуется** назначение монотерапии прогестагенами (по АТХ — Гестагены) женщинам в периоде менопаузального перехода для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла [4, 5, 49, 114].

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

Комментарий: используется микронизированный прогестерон** (МНН: Прогестерон**) в дозе 200–400 мг в сутки; #дидрогестерон** 10–20 мг в сутки [117]. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10–15 дней.

#Левоноргестрел в дозе 52 мг в форме внутриматочной терапевтической системы (по АТХ — Пластиковые спирали с гестагенами) имеет показание к использованию в качестве гестагенного компонента МГТ. Применение #левоноргестрела в форме внутриматочной терапевтической системы (по АТХ — Пластиковые спирали с гестагенами) в период менопаузального перехода возможно у женщин, нуждающихся в контрацепции, а также при наличии обильных маточных кровотечений, не связанных с органической патологией матки [69].

- **Рекомендуется** назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации; Антиандрогены и эстрогены; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание)) в циклическом режиме женщинам с интактной маткой в перименопаузе, через 6 месяцев после последней менструации, для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза [31, 36, 39, 48–51, 65, 83, 119, 120].

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

Комментарий: по согласованию с врачом-акушером-гинекологом возможно назначение МГТ не ранее чем через 3 месяца после последней менструации.

Следует информировать женщину о том, что препараты МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

В перименопаузе используются стандартные и низкие дозы эстрогенов в составе МГТ.

В РФ зарегистрированы комбинированные формы пероральных препаратов, содержащие стандартную дозу (2 мг) и низкую дозу (1 мг) эстрадиола в сочетании с гестагеном, а также препарат перорального эстрадиола (2 мг).

Для трансдермальной МГТ используется стандартная доза — 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г геля); 1,0 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1,0 г геля) (применяется согласно инструкции к препарату).

При назначении трансдермального пути введения эстрогенов в качестве гестагенного компонента используются микронизированный прогестерон** (МНН: Прогестерон**) (по АТХ — Гестагены) (перорально или вагинально) в дозе 200–300 мг в сутки; дидрогестерон** (по АТХ — Гестагены) перорально 10–20 мг в сутки в зависимости от ИМТ. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10–14 дней.

- **Рекомендуется** назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации; Антиандрогены и эстрогены; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание)) в циклическом режиме женщинам с ПНЯ (спонтанной или хирургической, вследствие химио- или лучевой терапии) с интактной маткой для лечения климактерических симптомов и профилактики остеопороза [3, 41, 50, 65, 78, 120–124].

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

Комментарий: при назначении терапии пациенткам с ПНЯ учитывают предпочтения пациентки относительно пути и способа введения препарата, а также необходимость контрацепции. Рекомендуется назначение эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме женщинам с ПНЯ для лечения климактерических симптомов, улучшения качества жизни, профилактики остеопороза и других возраст-ассоциированных заболеваний как минимум до возраста естественной менопаузы — 50–51 года. При длительном применении ЗГТ при ПНЯ есть возможность перехода на непрерывную монофазную терапию при необходимости.

При ПНЯ в качестве эстрогенного компонента заместительной терапии препаратами половых гормонов возможно назначать трансдермальные или пероральные формы эстрогенов в стандартных или, при необходимости (недостаточное купирование симптомов), высоких дозах [27, 123].

Трансдермальные формы эстрогенов (по АТХ — Эстрадиол) включают 0,06% накожный гель в суточной дозе 1,5–2,25 мг эстрадиола (эстрадиола гемигидрата), максимально до 3,0 мг (2,5–3,75 г геля, максимально до 5,0 г в сутки) или 0,1% накожный гель в суточной дозе 1,0–1,5 мг эстрадиола (эстрадиола гемигидрата) (1,0–1,5 г геля).

Пероральные формы эстрогенов включают эстрадиол в суточной дозе 2 мг (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации); Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание).

В качестве гестагенного компонента возможно использовать (микронизированный) #прогестерон** (МНН: Прогестерон**) (по АТХ — Гестагены) в дозе 200–400 мг/сут (перорально или вагинально) или #дидрогестерон** перорально в дозе 10–20 мг/сут на срок 12–14 дней во вторую фазу менструального цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [41, 69, 75, 83].

Возможно использование пероральных фиксированных сочетаний прогестагенов и эстрогенов (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации); Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание): 2 мг эстрадиола с 10 мг дидрогестерона** или 2 мг эстрадиола с 150 мкг левоноргестрела в сутки в циклическом режиме [65, 78].

• **Рекомендуется** назначение монофазной комбинированной низкодозированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание)) в непрерывном режиме женщинам с интактной маткой в постменопаузе для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза [4, 40, 44, 47–49, 51, 64, 83, 123, 124].

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

Комментарий: непрерывный монофазный режим МГТ назначается не ранее чем через 12 месяцев после

последней менструации. Для пероральной МГТ используется низкая доза эстрогена — 1 мг эстрадиола. В РФ зарегистрированы следующие комбинированные формы пероральных препаратов: эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг; эстрадиола 1 мг/дроспиренон 2 мг.

Для трансдермальной МГТ в ранней постменопаузе используется доза 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г геля); 1 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1 г геля), с последующим снижением дозы через 3–5 лет применения [69, 98].

По согласованию с врачом-акушером-гинекологом возможно назначение МГТ, начиная с 0,75 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (1,25 г геля) или 0,5 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (0,5 г геля) с индивидуальной коррекцией дозы (при необходимости). При назначении трансдермального пути введения эстрогенов в качестве гестагенного компонента дополнительно используются микронизированный прогестерон** (МНН: Прогестерон**) (перорально или вагинально) в дозе 100 мг в сутки (при повышении дозы эстрогенов — 200 мг в сутки); дидрогестерон** 10 мг в сутки (при повышении дозы эстрогенов — 20 мг в сутки); внутриматочная система с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) 52 мг (по АТХ — Пластиковые спирали с гестагенами); прогестерон** (гель вагинальный) — 90 мг (1 аппликатор) 2 раза в неделю.

Переход на монофазный комбинированный режим МГТ при применении циклической комбинированной МГТ возможен в следующих случаях:

- через 1–2 года приема низкодозированной МГТ в циклическом режиме при возрасте женщины на момент начала терапии старше 50 лет;
- по достижении пациенткой среднего возраста менопаузы (51–52 года), при начале использования МГТ до 50 лет;
- при изменении характера менструальноподобной реакции: скудные мажущие выделения/полное отсутствие в течение более двух последовательных циклов;
- при желании пациентки прекратить менструальноподобную реакцию после приема низкодозированной циклической МГТ в течение не менее 12 месяцев (во избежание прорывных кровотечений) [115].

• **Рекомендуется** назначение монофазной комбинированной ультранизкодозированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ — Прогестагены и эстрогены в комбинации; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание)) в непрерывном режиме женщинам с интактной маткой в постменопаузе для лечения климактерических симптомов [4, 40, 44, 48, 49, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: для пероральной МГТ женщинам в постменопаузе возможно использовать ультранизкую дозу эстрогена — 0,5 мг эстрадиола в составе препарата. В РФ зарегистрированы следующие комбинированные формы пероральных препаратов: эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; эстрадиола 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг.

• **Рекомендуется** при назначении МГТ пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими

заболеваниями пользоваться Российскими критериями приемлемости с целью минимизации рисков и определения категории безопасности МГТ, а также выбора режима и дозы препаратов [29].

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

Комментарий: МГТ (как пероральная, так и трансдермальная) может быть назначена при варикозном расширении вен нижних конечностей, при курении (с учетом совокупности всех факторов риска), а также при условии контроля АД с помощью антигипертензивных препаратов. МГТ положительно влияет на липидный профиль у женщин в пери- и постменопаузе. Своевременно начатая МГТ может снизить риск развития СД 2 типа на 3%.

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

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение трансдермальному пути введения препаратов эстрогенов у женщин с климактерическими симптомами при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушением всасываемости [98].

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

- **Не рекомендуется** назначать препараты тестостерона (по АТХ — Производные 3-оксоандростена) для лечения женщин с когнитивными, сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями [4, 21, 128].

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

Комментарий: в РФ препараты тестостерона для лечения климактерических симптомов не зарегистрированы. Согласно данным систематического обзора и метаанализа РКИ 2019 года препараты тестостерона могут быть эффективны для лечения женщин в постменопаузе, у которых после биопсихосоциальной оценки диагностировано снижение сексуального влечения. Эффективность в отношении улучшения общего самочувствия, скелетно-мышечного и когнитивного здоровья, а также показатели безопасности требуют дальнейшего изучения [128].

- **Не рекомендуется** накладывать произвольные ограничения на длительность МГТ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к ее применению [3, 4, 40, 44, 48, 75].

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

Комментарий: решение о продолжении МГТ принимается совместно пациенткой (хорошо информированной) и ее врачом с учетом конкретных целей лечения и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков терапии.

Нет никаких причин накладывать жесткие ограничения на продолжительность МГТ. Данные наиболее важных РКИ свидетельствуют в поддержку безопасности терапии, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до 60 лет [105].

Эксперты NAMS в 2015 г. (и 2022 г.) опубликовали заявление о возможном продолжении использования МГТ в минимальной эффективной дозе у женщин

в возрасте >65 лет для лечения персистирующих приливов при условии, что пациентка получила подробную информацию о возможных рисках и находится под тщательным врачебным наблюдением [75].

Нет окончательного решения, каким образом лучше прекращать прием МГТ: постепенно или резко. У некоторых женщин ультранизкая доза гормонального препарата способна поддерживать общее благополучие и адекватное купирование симптомов, поэтому они предпочитают получать такое лечение до момента их полного завершения.

3.1.3 Локальная гормональная терапия

В РФ для вагинального применения зарегистрированы препараты эстриола (по АТХ — Природные и полусинтетические эстрогены (G03CA)) в форме свечей, крема или геля в различных дозах: стандартной 0,5 мг, низкой 0,2 мг и ультранизкой 0,05 и 0,03 мг. Препараты с содержанием низкой и ультранизкой дозы эстриола представлены как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями (по АТХ — Другие антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01AX)).

- **Рекомендовано** назначение локальной гормонотерапии, содержащей стандартную дозу эстриола (по АТХ — Природные и полусинтетические эстрогены (G03CA)) 0,5 мг, женщинам в перименопаузе и постменопаузе для купирования проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома [129–135].

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

Комментарий: локальная (вагинальная) терапия эстриолом предпочтительна для женщин с жалобами на сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанный с этим состоянием. Эффективность локального эстриола 0,5 мг в лечении ГУМС/ ВВА доказана в ходе РКИ и систематических обзоров [127–129]. В начале лечения препараты назначают ежедневно в терапевтической дозе 0,5 мг в течение 2–4 недель (терапия насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно (поддерживающая терапия). Лечение ГУМС рассматривается как долговременная терапия, так как ограничений для перерывов и возобновления приема этих препаратов нет. Симптомы ГУМС и выраженность атрофических изменений мочевого тракта имеют прогрессирующее течение и возобновляются через 1–3 месяца после прекращения гормональной терапии. Эстриол интравагинально не имеет возрастных ограничений и может быть назначен женщинам старше 60 лет. В зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с лубрикантами. Следует учесть для пациенток, принимающих системную МГТ, что она может быть недостаточно эффективна для купирования симптомов ГУМС, и это может потребовать дополнительного назначения локальной терапии эстрогенами. Длительные когортные исследования со сроком наблюдения от 7 до 18 лет, данные РКИ при сроке наблюдения до 52 недель показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов [129].

Локальная гормональная терапия эстрогенами эффективна для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, возникающих в постменопаузе на фоне атрофических изменений урогенитального тракта [131, 132]. Применение локальных эстрогенов может давать положительный эффект в отношении симптомов гиперактивного мочевого пузыря [133].

- **Рекомендовано** назначение локальной гормонотерапии, содержащей низкую дозу эстриола 0,2 мг в комбинации с лиофилизированной культурой лактобактерий и 2,0 мг прогестерона (по АТХ — Прочие препараты, применяемые в гинекологии); содержащей ультранизкую дозу эстриола 0,05 мг (по АТХ — Эстриол); ультранизкую дозу эстриола 0,03 мг в комбинации с лиофилизированной культурой лактобактерий (по АТХ — Прочие препараты, применяемые в гинекологии), женщинам при эстрогендефицитных состояниях/ постменопаузе для купирования симптомов вульвовагинальной атрофии [136–146].

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

Комментарий: плацебо — контролируемые и сравнительные исследования показали эффективность локальных препаратов, содержащих низкую и ультранизкую дозы эстриола (в комбинации с лиофилизированной культурой лактобактерий или без нее) для коррекции симптомов вульвовагинальной атрофии и поддержания здоровой экосистемы влагалища.

3.2 Негормональное лечение

3.2.1 Негормональные медикаментозные методы лечения

К негормональным медикаментозным методам лечения менопаузальных симптомов относятся: СИОЗС, СИОЗСН, препараты цимицифуги (МНН: Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт), бета-аланина, полипептидов эпифиза (МНН: Полипептиды шишковидной железы [эпифиза] крупного рогатого скота) [2, 4, 21, 44, 48, 49, 70, 117, 145–151, 153–164, 167–170].

- **Рекомендуется** применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) женщинам с климактерическим синдромом, имеющих противопоказания к МГТ, в том числе пациенткам с гормонозависимыми злокачественными новообразованиями, или не желающих использовать МГТ, с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна [2, 117, 146, 147, 150–153, 155–159].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: к препаратам, которые достоверно облегчают вазомоторные симптомы и улучшают сон, относятся СИОЗС и СИОЗСН. Однако в РФ СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме.

К СИОЗС относятся препараты #пароксетин** (используемые дозы 10–20 мг/сут) [150, 156, 195], #циталопрам (используемые дозы 10–20 мг/сут) [148, 170, 195], #эсциталопрам (используемые дозы 10–20 мг/сут) [149] и #флуоксетин** (используемые дозы

20 мг/сут [170, 195]). К СИОЗСН — #венлафаксин (используемые дозы 75 (37,5–150) мг/сут) [157, 158, 195].

У женщин, перенесших рак молочной железы и получающих тамоксифен**, следует отдавать предпочтение #венлафаксину, #эсциталопраму или #циталопраму [148, 149, 158] и избегать применения #пароксетина, #флуоксетина и #сертралина** из-за влияния на метаболизм тамоксифена** [195].

СИОЗС не влияют на активность ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты.

Длительность терапии СИОЗС и СИОЗСН составляет 3–6 месяцев. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

С целью минимизации побочных эффектов СИОЗС и СИОЗСН лечение начинают с минимальных доз с постепенным увеличением. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены [160].

- **Рекомендуется** применение лекарственных препаратов цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт (по АТХ — Прочие препараты, применяемые в гинекологии) женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих ее назначению, для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести [2, 171, 172].

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

Комментарий: цимицифуги (МНН: Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт) кистевидной корневищ экстракт не является фитоэстрогеном в классическом его понимании и действует через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге [2, 172].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа экстракт корневищ цимицифуги (МНН: Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт) более эффективен в лечении вазомоторных симптомов, чем плацебо, хотя эффект менее выражен, чем у МГТ [2, 171].

- **Рекомендуется** назначение лекарственных препаратов бета-аланина (по АТХ — Прочие препараты, применяемые в гинекологии) женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих назначению МГТ для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести [173–176].

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

- **Рекомендуется** женщинам, имеющим противопоказания к применению МГТ или отказе от ее проведения, назначение полипептидов эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота (по АТХ — Прочие препараты, применяемые в гинекологии) для лечения климактерических симптомов [168, 169, 177].

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

Комментарий: полипептиды эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота стимулируют продукцию пептидов, блокирующих структуры гипоталамуса, участвующих в возникновении вазомоторных симптомов. Препарат не оказывает влияния на уровень эстрадиола, уровни гонадотропинов в плазме крови и толщину

эндометрия у женщин в период постменопаузы. Препарат противопоказан при предраковых или злокачественных заболеваниях, в т.ч. эстрогензависимых опухолях половых органов и молочной железы [168, 169, 177].

3.2.2 Негормональные немедикаментозные методы лечения

К негормональным немедикаментозным методам коррекции менопаузальных симптомов относятся: фитостерогены, увлажнители и лубриканты, модификация образа жизни.

- **Рекомендуется** применение альтернативных негормональных методов коррекции менопаузальных симптомов у женщин, имеющих противопоказания к МГТ или не желающих использовать МГТ [2–4, 23, 21, 80, 119, 128, 159, 161–169, 178–194].

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

Комментарий: снижение массы тела ассоциировано со снижением степени тяжести и количества вазомоторных симптомов [178].

Использование фитостерогенов: транс-ресвератрола, изофлавонов сои, красного клевера способствует снижению количества и тяжести приливов жара [190–195].

Использование когнитивно-поведенческой терапии [179–182], клинического гипноза [183, 189], акупунктуры [184] снижает частоту и степень тяжести вазомоторных симптомов, могут улучшить сон и настроение.

- **Рекомендуется** использование негормональных лубрикантов, регулярное использование увлажнителей пролонгированного действия, а также тренировка мышц тазового дна женщинам для терапии симптомов ГУМС [23, 49, 50, 72, 80, 118, 196–200].

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

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ

Неприменимо.

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

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациенток в пери- и постменопаузе не разработано. Неспецифическая профилактика подразумевает физическую активность, правильное питание и ведение здорового образа жизни.

- **Рекомендуются** регулярные физические упражнения женщинам в пери- и постменопаузе для улучшения качества жизни, снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [201, 202].

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

Комментарий: оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 минут аэробных упражнений средней интенсивности или 75 минут высокой интенсивности в неделю, возможно сочетание упражнения

средней и высокой интенсивности. При выборе интенсивности аэробной активности необходимо учитывать физическое состояние и возраст женщины. Кроме того, рекомендовано прохождение не менее 10 000 шагов в сутки. У физически активных лиц улучшается метаболический профиль, сохраняются мышечная масса (профилактика саркопении) и сила, когнитивные способности и качество жизни. Заболевания сердца, инсульт, переломы и некоторые онкологические заболевания, например, рак молочной железы и рак толстой кишки, встречаются гораздо реже [201, 203].

- **Рекомендуется** снижение массы тела женщинам в пери- и постменопаузе при наличии избыточной массы тела или ожирения для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [201–204].

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

Комментарий: у женщин вазомоторные симптомы увеличиваются по частоте и интенсивности параллельно повышению ИМТ. Снижение массы тела приводит к облегчению вазомоторных симптомов. У женщин, начиная с периода менопаузального перехода, происходит прибавка массы тела и перераспределение жировой ткани с преимущественным накоплением висцерального жира, что приводит к возникновению инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома. Снижение массы тела лишь на 5–10% достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена (НТГ, СД2). При неэффективности применяемых стратегий необходимо вести пациентку согласно клиническим рекомендациям «Ожирение».

- **Рекомендуется** следовать принципам здорового питания женщинам в пери- и постменопаузе для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [201, 200, 204, 205].

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

Комментарий: основные компоненты здорового питания: несколько порций в день фруктов и овощей, цельных злаков, рыба — дважды в неделю и низкое общее потребление жиров, рекомендуется отдавать предпочтение оливковому маслу. Потребление соли должно быть ограничено, а дневное количество алкоголя не должно превышать 20 г.

- **Рекомендуется** отказаться от курения женщинам в пери- и постменопаузе для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [201, 206].

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

Комментарий: доказано более раннее наступление менопаузы у курящих женщин. Результаты крупномасштабных исследований показывают, что даже незначительное / умеренное, но длительное курение, значимо коррелирует с внезапной кардиальной смертью у женщин (в 2 раза выше по сравнению с некурящими сверстницами); риск внезапной кардиальной смерти возрастает на 8% в течение каждых пяти лет курения).

- **Рекомендуется** женщинам в пери- и постменопаузе следовать принципам, способствующим сохранению когнитивной функции в старшем возрасте [207, 208].

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

Комментарий: существует три главных подхода для сохранения когнитивной функции:

- улучшение состояния головного мозга за счет профилактики и лечения артериальной гипертензии, СД2, дислипидемии, ожирения и отказа от курения;
- повышение когнитивного резерва с помощью различных видов досуга, стимулирующих познавательную деятельность, и высокой социальной активности;
- профилактика патологических изменений, характерных для болезни Альцгеймера, которая включает регулярные физические занятия, применение методик по формированию стрессоустойчивости.

МГТ, начатая в среднем возрасте, способствует снижению риска болезни Альцгеймера и деменции. Необходим новый стиль взаимоотношений врач — пациент, при котором врач становится советчиком, а пациентка должна взять ответственность за свое собственное здоровье.

- **Рекомендуется** мониторинг эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов женщинам в перименопаузе, принимающим МГТ, через 1–2 месяца после начала лечения. Далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год [3], [4].

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

Комментарий: наблюдение за пациентками, принимающими системную МГТ, включает: ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) (не реже 1 раза в год; для пациенток с миомой матки не реже 1 раза в 6 месяцев); маммографию в двух проекциях с оценкой по шкале BI-RADS и ACR в возрасте после 40 лет и УЗИ молочных желез в возрасте до 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS ежегодно; анализ крови биохимический общетерапевтический: (исследование уровня глюкозы в крови/гликированного гемоглобина в крови натощак, общего белка в крови, общего и прямого билирубина в крови, креатинина в крови) и анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический (исследование уровня холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, триглицеридов в крови); общий (клинический) анализ крови; исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям); коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза — по показаниям); исследование уровня 25-ОН витамина D в крови (по показаниям); определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови и молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания)(по показаниям); рент-

геноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) (по показаниям).

- Пациентки, принимающие только локальную гормонотерапию, проходят обследование согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»

- **Рекомендуется** женщинам, принимающим МГТ, ежегодно оценивать соотношение польза/риск для решения вопроса о продолжении МГТ [21, 82, 209, 210].

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

Комментарий: потенциальная связь между использованием МГТ и раком молочной железы является спорной. Данные, полученные в исследовании WHI (Women's Health Initiative) не показали повышения риска РМЖ у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5–7 лет после начала терапии. Согласно результатам WHI, повышенный риск РМЖ существует в случае применении определенной комбинации эстрогенов с синтетическим прогестагеном (КЭЭ и МПА) более 5 лет. При этом скорректированный относительный риск (на другие факторы риска) не является статистически значимым. Фактический риск РМЖ на фоне МГТ низок и оценивается как в менее чем 0,1% в год или <1 случая на 1000 женщин-лет среди пользователей МГТ, что ниже, чем риск, связанный с эндогенными факторами, такими как повышенная плотность молочных желез или таких факторов, как ожирение, гиподинамия и потребление алкоголя. Согласно данным ряда исследований, МГТ, содержащее микронизированный прогестерон (МНН: Прогестерон**) или ди-дрогестерон** не повышает риски РМЖ [21, 104–106, 211]. Результаты клинических исследований указывают, что риск развития рака молочной железы зависит от продолжительности МГТ, ее состава, возраста начала терапии, наличия сопутствующих факторов риска (избыточный вес и ожирение, курение, прием алкоголя и т.д.) [104, 105, 210, 212–217]. При этом, по данным РКИ, применение МГТ не сопровождается повышением смертности от рака молочной железы [218].

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Стационарное лечение не предусмотрено.

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

Не применимо.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Определен уровень ФСГ, ТТГ, пролактина в крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами при наличии затруднений при определении стадии репродуктивного старения, а также при аменорее или нерегулярных менструациях	Да/Нет
2.	Произведено ультразвуковое исследование матки и придатков	Да/Нет
3.	Произведена рентгеновская маммография в 2 проекциях с оценкой по системе BI-RADS и ACR женщинам в возрасте 40 лет или старше, а также по показаниям — УЗИ молочных желез; женщинам до 40 лет — УЗИ молочных желез	Да/Нет
4.	Выполнено цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вирусов папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование для скрининга поражений шейки матки	Да/Нет
5.	Выполнено определение МПК при помощи рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА при наличии переломов в анамнезе/наличии факторов риска остеопороза/ среднего (промежуточного) риска остеопоротических переломов по FRAX	Да/Нет
6.	Произведено дополнительное обследование перед назначением МГТ: измерение АД, общий (клинический) анализ крови; анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня глюкозы в крови/гликированного гемоглобина в крови натощак, общего белка в крови, общего и прямого билирубина в крови, креатинина в крови) и анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический (исследование уровня холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, триглицеридов в крови)	Да/Нет
7.	Определены четкие показания/противопоказания к назначению МГТ, подбор минимально-эффективной дозы МГТ. С пациенткой проведена беседа о пользе и потенциальных рисках МГТ	Да/Нет
8.	При наличии противопоказаний к приему МГТ пациентке предложены альтернативные методы коррекции климактерических расстройств и симптомов ГУМС	Да/Нет
9.	Произведено мониторинг эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 1—2 месяца после начала лечения, каждые 6 месяцев в течение первого года терапии и 1 раз в год в последующем	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://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3

Рукопись получена: 02.12.2025. Одобрена к публикации: 02.12.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

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: prof.andreeva@endocrincentr.ru
Адамян Лейла Владимировна, академик РАН, профессор, д.м.н. [Leila V. Adamyan, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>; SPIN-код: 9836-2713; e-mail: aleila@inbox.ru
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор [Inna A. Apolikhina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>; SPIN-код: 6282-7435; e-mail: apolikhina@inbox.ru
Артымук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Artymuk, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>; Researcher ID: N-2919-2016; Scopus Author ID: 35108913300; SPIN-код: 7348-9673; e-mail: artymuk@gmail.com
Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, профессор, д.м.н. [Lev A. Ashrfyan, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>; SPIN-код: 4870-1626; e-mail: levaa2004@yahoo.com
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., профессор [Vera E. Balan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2364-6838>; SPIN-код: 5817-7331; e-mail: balanmed@gmail.com

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н. [Elena I. Ermakova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>;

SPIN-код: 4240-6601; e-mail: e_ermakova@oparina4.ru

Кузнецов Сергей Юрьевич, к.м.н. [Sergei Yu. Kuznetsov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6252-860X>;

e-mail: kuznetsov.s@list.ru

Родионов Валерий Витальевич, д.м.н. [Valery V. Rodionov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>;

SPIN-код: 2716-7193; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Сметник Антонина Александровна, к.м.н. [Antonina A. Smetnik, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>; e-mail: asmetnik@gmail.com

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: filippovolesem@yandex.ru

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Galina E. Chernukha, MD, Doctor of Sciences, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>; SPIN-код: 5514-3483; e-mail: c-galina1@yandex.ru

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

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

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н. [Oksana V. Yakushevskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0002-7430-1207>; SPIN-код: 4037-8249; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор РАН [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor of RAS];

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., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Ермакова Е.И., Кузнецов С.Ю., Родионов В.В., Сметник А.А., Филиппов О.С., Чернуха Г.Е., Юренева С.В., Якушевская О.В., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации РОАГ «Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Версия 2025 года» // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №4. — С.21-37. <https://doi.org/10.14341/brh12782>

TO CITE THIS ARTICLE:

Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Artymuk NV, Ashrafyan LA, Balan VE, Ermakova EI, Kuznetsov SYu, Rodionov VV, Smetnik AA, Filippov OS, Chernukha GE, Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Yarmolinskaya MI. Clinical recommendations of RSOAG "Menopause and climacteric period among females. Version of year 2025". *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(4):21-37. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12782>

«ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ»: ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ



© Л.И. Лепешкина*, С.Ю. Воротникова, Г.А. Мельниченко

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

Данный обзор анализирует сложившуюся в отечественной литературе и клинической практике терминологическую неоднозначность вокруг понятия «гестационная гиперандрогения». Повышение уровня андрогенов во время беременности, обусловленное гормональной адаптацией, вовлечением фетоплацентарного комплекса и изменением синтеза глобулин-связывающих ферментов печени, является физиологической нормой. И тактика ведения пациенток в большинстве случаев ограничивается активным наблюдением и не требует медикаментозного вмешательства. Акцент делается на разграничении прегестационной гиперандрогении и истинной гестационной гиперандрогении — редкого патологического состояния, дебютирующего во время беременности вследствие таких причин, как лютеома, текалютеиновые кисты, дефицит плацентарной ароматазы, характеризующихся самостоятельным исчезновением после родов. В обзоре описан системный подход к дифференциальной диагностике этих состояний, что крайне важно для определения дальнейшей тактики и предотвращения необоснованного лечения. Некорректная интерпретация лабораторных показателей и гипердиагностика зачастую приводят к ошибочному назначению глюкокортикостероидов беременным, что создает потенциальные риски. В статье обозначаются пути ведения пациенток, основанные на поиске источника гиперандрогении и оценке риска вирилизации плода с акцентом на динамическом наблюдении. Особое внимание уделяется необходимости топической диагностики с помощью инструментальных методов исследования, а также динамическому определению андрогенного статуса после родов. Варианты лечения истинной гестационной гиперандрогении имеют ограниченный характер, в то время как назначение глюкокортикостероидов оправдано только при прегестационной гиперандрогении вследствие врожденной дисфункции коры надпочечников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационная гиперандрогения; глюкокортикостероиды; беременность; андрогены; тактика ведения; прегестационная гиперандрогения.

"GESTATIONAL HYPERANDROGENISM": CLARIFYING TERMINOLOGY AND PRACTICAL MANAGEMENT

© Lyudmila I. Lepeshkina*, Svetlana Y. Vorotnikova, Galina A. Melnichenko

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

This review examines the terminological ambiguity surrounding the concept of «gestational hyperandrogenism» in domestic literature and clinical practice. An increase in androgen levels during pregnancy, driven by hormonal adaptation, involvement of the fetoplacental complex, and altered synthesis of sex hormone-binding globulins in the liver, represents a physiological norm. Consequently, patient management in most cases is limited to active monitoring and does not require medical intervention. A key emphasis is placed on distinguishing between pregestational hyperandrogenism and true gestational hyperandrogenism — a rare pathological condition that first manifests during pregnancy due to causes such as luteoma, theca-lutein cysts, or placental aromatase deficiency, all of which typically resolve spontaneously after delivery. The review outlines a systematic approach to the differential diagnosis of these conditions, which is crucial for determining further management strategy and preventing inappropriate treatment. Incorrect interpretation of laboratory findings and overdiagnosis often lead to the erroneous prescription of glucocorticoids to pregnant women, posing potential risks. The article delineates patient management strategies based on identifying the source of hyperandrogenism and assessing the risk of fetal virilization, with an emphasis on dynamic monitoring. Particular attention is paid to the need for topical diagnosis using imaging techniques, as well as the dynamic assessment of androgen status postpartum. Treatment options for true gestational hyperandrogenism are limited, whereas glucocorticoid therapy is justified only in cases of pregestational hyperandrogenism due to congenital adrenal hyperplasia.

KEYWORDS: gestational hyperandrogenism; glucocorticoids; pregnancy; androgens; management approach; pregestational hyperandrogenism.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

В период беременности результаты рутинных эндокринологических функциональных тестов претерпевают значительные изменения вследствие физиологических сдвигов секреции гормонов, вовлечения в гормоногенез плаценты, повышения выработки глобулин-связывающих белков печени, снижения сывороточных концентраций альбумина, а также ввиду модификации клиренса веществ на фоне повышения скорости клубочковой фильтрации.

Включение в полном объеме гормональных адаптационных механизмов беременности позволяет обеспечивать физиологическое течение гестации, формируя наиболее благоприятные условия для развития плода. Однако при срыве физиологических реакций, как в сторону недостаточности функции, так и при гиперответе, происходит развитие патологических состояний, ассоциированных с беременностью и закономерно приобретающих приставку «гестационный» в названии той или иной нозологической единицы: гестационный сахарный и несахарный диабет, гестационная гипотироксинемия, гестационный тиреотоксикоз.

Данные состояния характеризуются спектром диагностических критериев и необходимых медицинских вмешательств или, что нередко, позицией динамического наблюдения. Важным признаком, отличающим их от уже имеющихся заболеваний, является первичное возникновение во время беременности и самостоятельное исчезновение после родов. Следует подчеркнуть, что выявление некоторых из «гестационных» болезней крайне важно и требует проведения тотального скрининга беременных в независимости от наличия предрасполагающих факторов, что обусловлено потенциальными рисками для матери и плода. К таким состояниям относится, например, гестационный сахарный диабет (ГСД), представляющий собой гипергликемию, впервые возникшую во время беременности и не соответствующую критериям манифестного, или истинного, сахарного диабета 1 типа, 2 типа или редким генетическим формам [1].

В случаях гестационного тиреотоксикоза или изолированной гестационной гипотироксинемии некорректная трактовка гормонального обследования неизбежно приводит к гипердиагностике несуществующих заболеваний и, что более тревожно, к назначению лечения, не только не обладающему преимуществами, но и приносящему вред матери и ребенку [2, 3].

В вышеуказанном контексте крайне сложно определить верную тактику в отношении необходимости проактивного поиска гестационной гиперандрогении, а ведение таких пациенток до сих пор вызывает споры среди гинекологов и эндокринологов, что определяет актуальность данного вопроса. Цель настоящей статьи — предложить практико-ориентированный подход к ведению различных клинических ситуаций, сопровождаемых гиперандрогенией, впервые возникшей во время беременности.

ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Для дальнейшего разграничения нозологических понятий и терминологической характеристики состояний в период гестации следует остановиться на нормаль-

ной физиологии. Во время беременности происходят значительные изменения в метаболизме андрогенов, обусловленные гормональными метаморфозами материнского организма, плацентарной активностью и развитием плода [4]. Кроме классических внегестационных источников андрогенов (надпочечники, яичники матери), в синтез активно включается фетоплацентарный комплекс [5]. При гестации наблюдается усиление выработки дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в корковом слое надпочечников матери, так как его сульфатированная форма (ДГЭА-С) служит ключевым субстратом для плацентарного биосинтеза стероидных гормонов, что приводит к снижению плазменных концентраций ДГЭА и ДГЭА-С приблизительно на 50% по сравнению с исходными значениями [6, 7]. Плод также активно синтезирует ДГЭА-С после 20 недель, который используется плацентой для образования эстрогенов [4].

Уровень тестостерона в период беременности повышается за счет активного синтеза яичниками матери и конверсии андростендиона [8]. Общий тестостерон возрастает с I триместра, достигая к III триместру уровней, сопоставимых с мужскими. При этом свободный тестостерон сначала снижается, однако постепенно отмечается его прогрессивный рост с пиком в третьем триместре [9, 10]. Основу таких физиологических изменений составляет повышенная на фоне выраженной гиперэстрогении продукция глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который с ранних сроков гестации изменяет фракционное распределение тестостерона, увеличивая долю связанной формы [11]. Вследствие высокого сродства ГСПГ к тестостерону, уровень свободного тестостерона вплоть до 28-й недели беременности остается ниже базальных значений небеременного состояния, при этом по механизму отрицательной обратной связи закономерно индуцирует компенсаторное усиление синтеза гормона, в результате чего концентрация общего уровня тестостерона увеличивается, составляя стероидный запас в организме матери. Источником тестостерона являются и яички плода мужского пола после 8–10 недели гестации [11, 12].

Уровень андростендиона умеренно повышается, но его роль менее значима, чем ДГЭА-С и тестостерона [8].

Плацента играет ключевую роль в регуляции андрогенов за счет ароматизации ДГЭА-С и андростендиона в эстрогены, в частности в эстрон и эстрадиол. Защитная функция плаценты реализуется за счет работы плацентарной ароматазы P450 [5]. Также следует упомянуть о существовании конкурентного связывания прогестерона и андрогенов с рецепторами.

Таким образом, физиологические изменения андрогенов при беременности в первую очередь направлены на обеспечение плацентарного синтеза эстрогенов за счет ароматазы с тонкой настройкой механизмов для поддержания баланса между анаболическими эффектами и защитой плода от избыточной андрогенизации. Важно подчеркнуть, что буферная емкость такого механизма велика. При нормальном течении беременности в процессе превращения андрогенов задействовано только около 1% от всей функциональной способности ароматазы [5]. При превышении уровня андрогенов в организме матери или плода эта способность возрастает в краткие сроки пропорционально потребности. Тем не менее

плацентарная ароматаза не отвечает за ароматизацию дигидротестостерона — андрогена, уровень которого значительно возрастает в случаях гестационной гиперандрогении [5]. И в данной ситуации массивный избыток конкретного андрогена обуславливает риск наступления вирилизации плода.

Кроме вышесказанного, при беременности подтверждена также роль андрогенов в подготовке организма матери к родам — расслабление мышечных волокон матки и др. [11].

Таким образом, становится очевидным, что достаточно значимое повышение уровня андрогенов при гестации — физиологичный и закономерный процесс с множеством компенсаторных факторов, направленных на собственно возможность корректного развития плода без грубых изменений в организме матери. Возможно привести аналогии с повышением уровня пролактина, кортизола, гормона роста при беременности, когда экстрауровни гормонов не являются критерием для дальнейшего обследования, как и собственно само исследование их уровней. Однако ситуация может меняться при наличии клинических проявлений, ассоциированных с повышением того или иного гормона или с субстратом его выработки. Учитывая вышесказанное, логичным представляется тот факт, что поиск причины гиперандрогении беременных оправдан при наличии клинической симптоматики, то есть вирилизации материнского организма, впервые возникшей при беременности. Данная точка зрения изложена в работе Kanova N. и Bicikova M. в 2011 г., в которой четко сформулирована концепция гиперандрогенного статуса беременных как ситуации, развивающейся вследствие патологических процессов, возникающих непосредственно при гестации [5]. Авторы подчеркивают, что данные случаи сопровождаются стремительно развивающейся и выраженной вирилизацией. При этом некоторые симптомы гиперандрогении, такие как клиторомегалия, мужской тембр голоса, являются лишь частично обратимыми. Второй ключевой факт состоит в том, что во многих случаях женщина приобретает статус беременной с уже имеющейся прегестационной гиперандрогенией, и дальнейшие метаморфозы происходят согласно совокупной реакции гестационного гормоногенеза и изменения течения исходного заболевания.

ВСЯ ЛИ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ — ГЕСТАЦИОННАЯ?

К сожалению, многочисленные работы о гиперандрогении беременных, по существу, сводятся к описанию особенностей течения беременности у женщин с заболеваниями, сопровождающимися гиперандрогенией, не конкретизируя время дебюта гиперандрогенного статуса. Иными словами, в отечественной литературе термин «гиперандрогения беременных» ассоциируется по-прежнему с беременностью у женщин с синдромом гиперандрогении, что приводит к неправильной интерпретации конкретной клинической ситуации и, впоследствии, выбору некорректной тактики лечения. Данная работа имеет цель внесения ясности в терминологию путем проведения ограничивающей линии между понятиями физиологического избытка андрогенов при беременности, истинной гестационной и прегестационной

гиперандрогенией, что позволит подчеркнуть различия в практическом подходе между клиническими ситуациями.

Рассмотрим наиболее распространенные ситуации во время беременности у ранее здоровой женщины как этиологические факторы истинной гестационной гиперандрогении. Частыми причинами при общей «орфанности» патологии являются новообразования яичников — лютеома беременности и текалютеиновые кисты (hyperreaction luteinalis), редкими — андрогенпродуцирующие опухоли яичников, патология или опухоли надпочечников, дефицит плацентарной ароматазы, оксидоредуктазы.

Лютеомы беременности представляют собой редкие доброкачественные опухолевидные образования яичников, возникающие вследствие гиперплазии лютеиновых клеток под влиянием гормональной стимуляции [5]. Чаще встречаются у женщин позднего репродуктивного возраста, многорожавших, при СПЯ, после применения ВРТ [13]. В большинстве случаев лютеомы протекают бессимптомно, обнаруживаются случайно при плановом ультразвуковом исследовании или во время оперативного вмешательства, но могут наблюдаться клинические признаки гиперандрогении и повышенные уровни андрогенов [14]. Лютеомы характеризуются благоприятным прогнозом, однако увеличенные яичники при данной патологии могут мимикрировать под злокачественные опухоли [15], что приводит к ошибочному диагнозу и неоправданному хирургическому вмешательству. Как правило, они подвергаются спонтанному регрессу в послеродовом периоде [15].

Текалютеиновые кисты (hyperreaction luteinalis) — редкое кистозное поражение яичников во время беременности, характеризующееся двусторонним увеличением яичников с множественными доброкачественными кистами [5, 16]. Хотя этиология остается до конца не изученной, образование крупных текалютеиновых кист связывают с высоким уровнем ХГЧ в сыворотке крови и повышенной чувствительностью к нему яичников, сопровождающейся гиперпродукцией андрогенов [17]. Часто такие кисты, как и лютеомы, протекают бессимптомно, являясь случайной находкой при плановой ультразвуковой диагностике.

При лютеоме и текалютеиновых кистах вирилизация матери возникает только в 30–35% случаев [5]. При наличии симптомов у матери вероятность вирилизации плода женского пола составляет около 80% и полностью невозможна при их отсутствии.

Ароматизация андрогенов фетального происхождения, а также их десульфатация являются ключевыми процессами для синтеза эстрогенов плацентой человека *in vivo*. В физиологических условиях кора надпочечников плода продуцирует большое количество ДГЭА-С, основная часть которого подвергается 16 α -гидроксигированию в печени, далее — десульфатизации и метаболизации в активные андрогены при участии 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы в плаценте, и затем в эстрогены под действием ароматазы [4, 8]. Нарушение ароматазной активности плаценты приводит к накоплению андрогенных предшественников, дефициту эстрогенов, что клинически проявляется сниженной экскрецией эстрогенов

с мочой при нормальном состоянии плода и прогрессирующей вирилизации матери во время беременности, псевдогермафродитизму у плода женского пола [18].

Крайне редкими этиологическими факторами в гиперандрогении беременных могут выступать случаи врожденной гиперплазии коры надпочечников у плода вследствие генетических мутаций, ответственных за кодирование ферментов стероидогенеза (оксидоредуктазы и других редких форм) [19]. Ключом к диагнозу в таких ситуациях, кроме выявляемой в детском возрасте внутриутробной патологии развития плода, является вирилизация матери при беременности именно пробандом, исчезающая после родов. Считается, что в таких случаях вирилизация более характерна для второй половины беременности, иногда сопровождается эритроцитозом у беременной как проявлением избытка тестостерона у плода [20, 4].

Следует учитывать, что во время беременности избыток андрогенов и вирилизация могут развиваться и вследствие впервые возникшего иного заболевания — аденокортикальный рак, кортикостерома, вирилирующие опухоли яичников, болезнь Иценко-Кушинга [5, 21]. В таких случаях факт наличия гиперандрогении требует настороженности и проведения дополнительного диагностического поиска. В литературе описано несколько случаев вирилизации беременных женщин при опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, наличии метастазов Крукенберга [22, 23]. Показано, что около 7% опухолей яичников, возникающих во время беременности, являются злокачественными. Односторонняя локализация, солидное строение и симптомы вирилизации — одни из возможных признаков, сигнализирующих о потенциальном онкориске. Случаи аденокортикального рака встречаются чрезвычайно редко и, как правило, сопровождаются избыточной секрецией кортизола, альдостерона, реже — косекрецией кортизола и андрогенов. Фетальные исходы при аденокортикальном раке неблагоприятны. Клинические проявления при вышеуказанных заболеваниях прогрессируют в течение гестации и не имеют тенденции к спонтанному разрешению после родов.

Стоит подчеркнуть, что клиническая картина гиперандрогении со стороны материнского организма независимо от этиологии заболевания характеризуется типичными симптомами избытка андрогенов в виде гирсутизма, алопеции, акне, клиторомегалии, снижения тембра голоса.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

История изучения тех или иных неблагоприятных исходов беременности через призму «гиперандрогении беременных» берет начало со второй половины 50-х годов прошлого века, когда были получены первые препараты глюкокортикостероидов, обладающие высокой эффективностью в диагностике широкого спектра заболеваний, и разработан метод оценки суммарных 17-кетостероидов, определяемых по так называемой реакции Циммермана. Данный метод определен как основной показатель, характеризующий продукцию андрогенов, в частности их метаболитов, таких как андростендион,

андростерон, этиохоланолон, эпиандростерон, дигидроэпиандростеронасульфат. Данный метод хоть и отражает преимущественно надпочечниковую секрецию андрогенов, которая в редких случаях является источником истинной гестационной гиперандрогении, и также позволяет косвенно судить о выраженности гиперандрогении, однако не может точно определить источник избытка андрогенов. Этот групповой метод определения стероидных гормонов наряду с оценкой 17-гидроксикортикостероидов, или хромогенов Портера-Сильбера, на долгие десятилетия стал основным инструментом для изучения продукции стероидов.

Вероятно, именно возможность и доступность исследования андрогенов наряду с подменой понятий прегестационной и гестационной гиперандрогении и закреплением в научных, учебных и учебно-методических пособиях терминологии «гиперандрогения беременности» именно за женщинами с уже имеющимися до гестации заболеваниями с клиническими и лабораторными признаками гиперандрогении, привели в 90-х годах прошлого века в нашей стране к тревожному тренду гипердиагностики прежде всего неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (НВДКН) среди молодых женщин, а также последующему назначению глюкокортикостероидов беременным в качестве средства профилактики «привычного выкидыша при гиперандрогении беременных».

В отечественной литературе подавляющее большинство статей о гиперандрогении беременных сфокусировано на случаях прегестационной гиперандрогении, в частности, беременности при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) или ВДКН [24, 25, 26]. Более того, на практике наблюдаются случаи диагностики надпочечниковой гиперандрогении беременности по уровню 17-гидроксипрогестерона (17-ОН прогестерон) в первом триместре. Однако стоит упомянуть, что 17-ОН прогестерон не является предшественником стероидных гормонов, как и андрогенов, и в первом триместре производится в основном желтым телом. Поэтому назначение терапии, направленной на снижение уровня данного, ошибочно принимаемого за андроген, предшественника (зачастую дексаметазоном) не только не имеет физиологической обоснованности, но и может оказать губительное действие на фетальное программирование [27]. При этом отмечаемое на фоне терапии клиницистами «снижение» 17-ОН прогестерона является следствием физиологической инволюции желтого тела по мере течения беременности. Важным вкладом в разработку системы современных референсных значений оценки состояния коры надпочечников у беременных являются работы профессора Л.А. Супловой, которые внесли коррективы в референсные интервалы 17-ОН прогестерона и ДГЭА-С [28]. Авторы подчеркнули важность оценки концентрации андрогенов как следствие особенностей гестационного стероидогенеза, что требует комплексного подхода к каждому клиническому случаю.

Тем не менее в настоящее время в клинической практике находят отражение привычные представления прошлого, препятствующие в ряде случаев эффективной работе клиницистов и ведущие к назначению синтетических глюкокортикоидов беременным с любой формой гиперандрогении.

Сложившийся факт осложнился и тем, что развитие лабораторной диагностики в виде внедрения в практику исследования «стероидного профиля» методом tandem-масс-спектрометрии продемонстрировало также имеющиеся пробелы в стандартных методиках (иммуноферментный анализ) определения стероидных гормонов с проблемой «завышения» уровня андрогенов, влекущее за собой дальнейшую некорректную интерпретацию и назначение патогенетически неверного лечения [29].

Кроме того, несмотря на отсутствие в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» указаний на необходимость оценки андрогенов в период гестации, в клинической практике по-прежнему наблюдаются случаи рутинного анализа уровней тестостерона и ДГЭА-С в рамках диагностики «гиперандрогении беременности».

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРАНДРОГАЦИИ: ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ?

Современная тактика ведения истинной гестационной гиперандрогении должна быть направлена на поиск источника избытка андрогенов, проведение дифференциальной диагностики с точки зрения злокачественности андроген-продуцирующего образования с последующим определением необходимости проведения дополнительных вмешательств, определение потенциального риска вирилизации плода женского пола. Оценивая вероятность фетальной вирилизации, следует принимать во внимание точное время дебюта гиперандрогении. Коррекция концентрации андрогенов препаратами глюкокортикостероидов оправдана только для беременных с прегестационной гиперандрогенией вследствие ВДКН. Терапия в таких случаях направлена на торможение кортикотропной функции гипофиза в случае надпочечниковой гиперандрогении.

При истинной гестационной гиперандрогении степень выраженности вирилизации плода зависит от периода экспозиции [30]. Так, возникновение клинической симптоматики у матери в период 7–12 недели гестации у плода может сопровождаться пороками развития в виде гипертрофии клитора, частичного или полного несращения половых губ, при развитии выраженной гиперандрогении после первого триместра — только клиторомегалии [31]. Примечательно, что фетальная вирилизация возникает в большей мере вследствие гиперандрогении со стороны плода, например, ввиду врожденной гиперплазии коры надпочечников, а не за счет андрогенов материнского организма.

Лабораторная диагностика гиперандрогении целесообразна при выявлении симптомов вирилизации матери. Выраженность гиперандрогении оценивается путем измерения общего тестостерона, андростендиона, ДГЭА-С и в ряде случаев ГСПГ. Диагностика может проводиться и в послеродовом периоде и состоит в активном динамическом наблюдении и отслеживании самопроизвольного снижения концентрации андрогенов, которое в норме характерно для доброкачественных андроген-продуцирующих образований.

Важным пунктом ведения гиперандрогении является топическая диагностика с помощью ультразвукового сканирования, как трансвагинального, так

и трансабдоминального, а также применения магнитно-резонансной томографии в сложных случаях. Характерной особенностью текалютеиновых кист является их кистозная структура, напоминающая «колесо со спицами», билатеральность, а также сопутствующий чрезвычайно высокий уровень хорионического гонадотропина ($>300\,000$ мМЕ/мл). Напротив, лютеомы представляют собой крупные (>4 см) преимущественно солидные образования, расположенные ипси- или билатерально [16].

В настоящее время варианты лечения истинной гестационной гиперандрогении имеют ограниченный характер. Тактика, как правило, включает активное наблюдение за беременной и плодом без применения медикаментозного лечения. Особое значение имеет динамическое определение андрогенного статуса после родов. При нормальном течении послеродового периода лютеомы, как и текалютеиновые кисты, самостоятельно олизируются, не требуя дополнительных вмешательств. В ряде случаев возможно оперативное лечение. Так, при обнаружении лютеомы размером более пяти сантиметров, сопровождающейся характерной симптоматикой вирилизации и компрессионного синдрома во втором триместре, обоснованным вариантом лечения является хирургическое удаление, в том числе с целью предотвращения перекрута яичника [32]. При этом необходимо тщательно анализировать преимущества такого подхода и сопоставлять его с потенциальными рисками, связанными с хирургическим вмешательством. Оперативное лечение на любом сроке беременности является единственным эффективным вариантом ведения пациентки в случае верифицированной малигнизации андроген-продуцирующего образования [33, 34]. Операции, которые не могут быть отложены на послеродовый период, проводятся во втором триместре. Последствия вирилизации плода решаются в плановом порядке после рождения [35].

Глюкокортикостероиды (ГКС), несмотря на их доказанную эффективность и безопасность в отношении огромного количества заболеваний, являются сложными препаратами, применение которых следует ограничивать строгими показаниями, особенно во время беременности. Имитируя фармакологический сигнал стресса, ГКС могут приводить к неонатальным осложнениям, например, рождению детей с низкой массой тела или тератогенному эффекту. Кроме того, имеются данные о влиянии ГКС на эмбриональное программирование, обуславливающее развитие поздних осложнений — повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и дислипидемий [3, 36]. Именно поэтому назначение ГКС во время беременности должно исходить исключительно из определенных показаний, в списке которых гестационная гиперандрогения в настоящее время отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность сопровождается многочисленными гормональными изменениями. Гестационная гиперандрогения — состояние, характеризующееся впервые возникшим выраженным повышением уровня андрогенов в период беременности и, как правило, не приводит к серьезным нарушениям со стороны матери и плода.

Тактика ведения беременных с гестационной гиперандрогенией в большинстве случаев ограничивается активным наблюдением и не требует медикаментозного вмешательства.

Тем не менее в настоящее время в клинической практике сохраняются случаи назначения препаратов глюкокортикостероидов с целью профилактики прерывания беременности или других осложнений избытка андрогенов без должной дифференциации между гестационной и прегестационной гиперандрогенией. Данные несоответствия, в первую очередь, обусловлены проблемой неточного использования терминов, которое возникает в любой отрасли медицины и приводит к врачебным ошибкам. Грамотная дифференциальная диагностика между состояниями, возникшими на прегестационном этапе и во время беременности, направляет клинициста к выбору оптимальной тактики ведения, позволяя избежать назначения необоснованной, зачастую опасной, терапии.

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. Лепешкина Л.И. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение и анализ данных, написание статьи; Воротникова С.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение и анализ данных, написание статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад в концепцию исследования, во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреева Е.Н., Дедов И.И., Шестакова М.В., и др. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» Минздрава России. Версия 2024 года. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №1. — С.12-24. [Andreeva EN, Dedov II, Shestakova MV, et al. Clinical recommendations «Gestational diabetes mellitus» of the Russian ministry of Health. Version of the year 2024. *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(1):12-24. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12758>
2. Петунина Н.А., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Свириденко Н.Ю. Тиреотоксикоз и беременность. // *Доктор.Ру*. — 2008. — №6. — С.87-90. [Petunina NA, Troshina EA, Aleksandrova GF, Sviridenko NY. Tirootoksikoz i beremennost'. *Doctor Ru*. 2008;(6):87-90. (in Russ.)]
3. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Фадеев В.В., и др. Применение глюкокортикоидов во время беременности. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2008;(1-2):7-17. [Mel'nichenko GA, Dedov II, Fadeev VV, et al. Primenenie glyukokortikoidov vo vremya beremennosti. *Bulletin of Reproductive Health*. 2008;(1-2):7-17. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh20081-27-17>
4. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):82-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.023>
5. Kaňová N, Bičíková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res*. 2011;60(2):243-252. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.932052>
6. Milewich L, Gant NF, Schwarz BE, et al. Initiation of human parturition. IX. Progesterone metabolism by placentas of early and late human gestation. *Obstet Gynecol*. 1978;51(3):278-280
7. Суплотова Л.А., Рыжкова С.К., Кураева Т.Л., и др. Скрининг беременных женщин на врожденную дисфункцию коры надпочечников: результаты и перспективы. // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т. 51. — №6. — С.12-14. [Suplotova LA, Ryzhkova SK, Kuraeva TL, et al. Skringing beremennykh zhenshchin na vrozhdenennuyu disfunktsiyu kory nadpochechnikov: rezul'taty i perspektivy. *Problemy endokrinologii*. 2005;51(6):12-14. (in Russ.)]
8. Parsons AM, Bouma GJ. A Potential Role and Contribution of Androgens in Placental Development and Pregnancy. *Life (Basel)*. 2021;11(7):644. doi: <https://doi.org/10.3390/life11070644>
9. Rivarola MA, Snipes CA, Migeon CJ. Concentration of androgens in systemic plasma of rats, guinea pigs, salamanders and pigeons. *Endocrinology*. 1968;82(1):115-121. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-82-1-115>
10. Lau SL, Yuen LY, Ho CS, Chan MHM, Ma RCW, Tam WH. Gestational Age-specific Reference Intervals for Androgens in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110(1):176-184. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae382>
11. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):542-559. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu008>
12. Мамедова Н.Ф., Абайдина Г.Т., Курбанова М.К. Тактика ведения беременных с гиперандрогенией. // *Проблемы женского здоровья*. — 2011. — Т.6. — №1. — С.67-75. [Mamedova NF, Abaidina GT, Kurbanova MK. Taktika vedeniya beremennykh s giperandrogeniey. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(1):67-75. (in Russ.)]
13. Малышева О.Г., Петрухин В.А., Озерова О.Е., и др. Гиперандрогения у беременных: этиопатогенез, диагностика, лечение, перинатальные исходы (обзор литературы). // Бюллетень СО РАМН. — 2013. — Т.33. — №5. — С.46-52. [Malysheva OG, Petrukhin VA, Ozerova OE, et al. Giperandrogeniya u beremennykh: etiopatogenez, diagnostika, lechenie, perinatal'nye iskhody (obzor literatury). *Byulleten' SO RAMN*. 2013;33(5):46-52. (in Russ.)]
14. Phelan N, Conway GS. Management of ovarian disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):985-992. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.005>
15. Rapisarda V, Cianci A, Caruso S, et al. Luteoma of Pregnancy Presenting with Severe Maternal Virilisation: A Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:3523760. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3523760>
16. Garcia-Bunuel R, Berek JS, Woodruff JD. Luteomas of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1975;45(4):407-414
17. Edell H, Lee A, Lofgren M. Incidentally found hyperreactio luteinalis in pregnancy. *Radiol Case Rep*. 2018;13(6):1220-1223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.08.006>
18. Malinowski AK, Sen J, Sermer M. Hyperreactio Luteinalis: Maternal and Fetal Effects. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(8):715-723. doi: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30180-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30180-8)
19. Harada N. Genetic analysis of human placental aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;44(4-6):331-340. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90242-a](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90242-a)
20. Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(3):560-566. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-72-3-560>
21. Zhang J, Wang Y, Mao X, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020880. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020880>
22. Morris LF, Park S, Daskivich T, et al. Virilization of a female infant by a maternal adrenocortical carcinoma. *Endocr Pract*. 2011;17(2):e26-31. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10245.CR>

23. Mahyooob R, Sugita K, Yamamoto A. Incidental detection of a virilizing Sertoli-Leydig cell tumor during cesarean section: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2025;47:e00742. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2025.e00742>
24. Bustamante C, Ochoa C, Venegas P. In utero virilization secondary to a maternal Krukenberg tumor: case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(7):785-790. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0030>
25. Сидельникова В.М. Люгокортикоиды в акушерской практике — за и против. // *Акушерство и гинекология*. — 2010. — 1. — С.3-6. [Sidel'nikova VM. Glyukokortikoidy v akusherskoj praktike - za i protiv. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;(1):3-6. (in Russ.)]
26. Суплотова Л.А., Рыжкова С.К., Кураева Т.Л. Референтные значения 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в период гестации. // *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(4):19-21. [Suplotova LA, Ryzhkova SK, Kuraeva TL. Referentnye znacheniya 17-gidroksiprogesterona i degidroeipandrosteron-sulfata v period gestatsii. *Problemy endokrinologii*. 2007;53(4):19-21. (in Russ.)]
27. Lahti-Pulkkinen M, Räikkönen K, Basiukajc A, et al. Determination of steroid reference intervals in a pregnancy population. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2025;248:106691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2025.106691>
28. Bertalan R, Racz K, Varga I, et al. Maternal hyperandrogenism beginning from early pregnancy and progressing until delivery does not produce virilization of a female newborn. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(10):581-583. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590701546130>
29. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1099-1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.008>
30. Masarie K, Katz V, Balderston K. Pregnancy luteomas: clinical presentations and management strategies. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(9):575-582. doi: <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181f8c6e3>
31. Boussios S, Han SN, Fruscio R, et al. A review on pregnancy complicated by ovarian epithelial and non-epithelial malignant tumors: Diagnostic and therapeutic perspectives. *J Adv Res*. 2018;12:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.02.006>
32. Korenaga TRK, Tewari KS. Gynecologic Cancer in Pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):799-809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgyno.2020.01.010>
33. Ugaki H, Enomoto T, Yoshino K, et al. Luteoma-induced fetal virilization. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(5):991-993. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01041.x>
34. Darlas M, Kalantaridou S, Valsamakis G. Maternal Hyperandrogenemia and the Long-Term Neuropsychological, Sex Developmental, and Metabolic Effects on Offspring. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2199. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26052199>
35. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(11):2439-2473. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
36. Machineni P, Ranjan A, Asirvatham AR, Gupta K, Mahadevan S. Spontaneous Pregnancy in Genetically Confirmed 11-Beta Hydroxylase Deficiency: A Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2025;17(10):e94504. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.94504>
37. Lazarus JH. Thyroxine excess and pregnancy. *Acta Med Austriaca*. 1994;21(2):53-56

Рукопись получена: 20.09.2025. Одобрена к публикации: 25.11.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лепешкина Людмила Ивановна** [Lyudmila I. Lepeshkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5779-3310>; eLibrary SPIN: 3191-072; e-mail: lepeshkina.luda@yandex.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nicenko, MD, Sc.D., Professor];

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лепешкина Л.И., Воротникова С.Ю., Мельниченко Г.А. «Гестационная гиперандрогения»: терминологическая неоднозначность и практические аспекты ведения // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №4. — С.XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12777>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lepeshkina LI, Vorotnikova SY, Melnicenko GA. «Gestational Hyperandrogenism»: Clarifying Terminology and Practical Management. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(4):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12777>